

4



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN Y
FORMULACIÓN PARA UNA SUSPENSIÓN ORAL DE
ALBENDAZOL, EVALUANDO EL EFECTO DE
AGENTES HUMECTANTES Y SUSPENSORES.**

**TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

ROSALINDA ÁVILA RODRÍGUEZ



DIRECTOR DE TESIS:

**Q.F.B. MARÍA DE LOURDES CERVANTES
MARTÍNEZ.**

MÉXICO D.F.

FEBRERO 2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PAGINACION DISCONTINUA



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"**

**JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (ta) señor (ita):

ÁVILA RODRÍGUEZ ROSALINDA

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Estudios de Preformulación y Formulación para una Suspensión Oral de Albendazol, Evaluando el Efecto de Agentes Humectantes y Suspensores.**

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

- PRESIDENTE Q.F.B. Francisca Robles López
- VOCAL Q.F.B. María de Lourdes Cervantes Martínez.
- SECRETARIO Q.F.B. Jorge Antonio Carlin Hernández.
- SUPLENTE M. en F. Leticia Cruz Antonio
- SUPLENTE Q.F.B. Lidia Sánchez Ortiz.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a 22 de Noviembre del 2001.

C.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados
c.c.p. Interesado

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres:

**AVELINO ANDRÉS ÁVILA LEÓN
Y
ALICIA RODRÍGUEZ DE ÁVILA**

Les expreso mi más profundo agradecimiento, mediante esta tesis profesional, sumándoles un logro más en su lista de aspiraciones, porque éste es un triunfo que forma parte de todo el esfuerzo que han compartido a mi lado. Jamás olvidaré todas las bondades recibidas de su parte.

Que Dios los bendiga.

A la Familia:

GIRÓN MAYORAL

Por considerarme parte de su familia y por contar con su apoyo siempre que lo he necesitado. Especialmente a:

CUITLÁHUAC GIRÓN MAYORAL

Le agradezco todo el apoyo brindado por compartir a mi lado esta etapa en nuestras vidas, siempre con dedicación y esmero. Por que con su compañía he logrado culminar con este proyecto profesional.

A mi Director y Asesor de Tesis:

Q.F.B. MARÍA DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ

Me siento completamente agradecida por la confianza que depositó en mí para desarrollar la presente tesis. Muy particularmente por todos sus consejos, su gran esmero y su punto de vista, siempre tan profesional, para el correcto desarrollo de este proyecto que, gracias a usted, lleva en él impreso esa experiencia que lo hace ser un trabajo universitario de calidad.

A mi Revisor de Tesis:

M. EN F. LETICIA CRUZ ANTONIO

Es un orgullo para mí haber tenido la satisfacción de contar con su opinión, siempre tan acertada y profesional, ya que dejó plasmado en el presente proyecto esa huella suya que lo hace ser un trabajo especial.

A mis Sinodales:

**Q.F.B FRANCISCA ROBLES LÓPEZ
Q.F.B. JORGE ANTONIO CARLÍN HERNÁNDEZ
Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ**

Por sus muy acertadas sugerencias para perfeccionar la redacción y la forma de reportar correctamente el trabajo experimental y producir así esta tesis.

**A LOS LABORATORIOS FARMACÉUTICOS APOTEX
(PROTEÍN S.A. DE C.V.)**

Especialmente a:

**Q.F.B. OLGA CELIA PÉREZ
(DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO)**

Por impulsar el desarrollo del presente proyecto, mediante el donativo del principio activo Albendazol.

A todos aquellos que contribuyeron con sus consejos a formar parte de mi formación profesional y a los cuales les estaré eternamente agradecida:

**Q.F.B. GUADALUPE VERÓNICA JAVIER BASILIO
Q.F.B. MARÍA CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
Q.F.B. RAMÓN RODRÍGUEZ**

A todos mis amigos y compañeros, que compartieron conmigo tantos momentos difíciles de esta carrera profesional, sumándoseles los interlaboratoristas: Fernando, Lucila, Lupita, Gustavo, Paco, Ernesto e Hilario.

ÍNDICE

Contenido	Página
INTRODUCCIÓN	1
I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	3
1.1 Parasitosis Intestinales	3
1.1.1 HELMINTOS	3
1.2 Agentes Antiparasitarios	6
1.2.1 AGENTES ANTIHELMÍNTICOS	6
1.2.1.1 Albendazol	10
1.2.1.1.1 Estructura Química	11
1.2.1.1.2 Farmacocinética	12
1.2.1.1.3 Mecanismo de Acción	12
1.2.1.1.4 Toxicidad	12
1.2.1.1.5 Indicciones Terapéuticas	13
1.3 Desarrollo Farmacéutico	13
1.3.1 ETAPAS EN EL DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN	14
1.3.1.1 Preformulación	15
1.3.1.1.1 Parámetros a Considerar en la Preformulación	16
1.3.1.2 Formulación	19
1.3.1.3 Estabilidad	20
1.3.1.4 Validación	23
1.4 Suspensiones	24
1.4.1 TIPOS DE SUSENSIONES FARMACÉUTICAS	25
1.4.1.1 Suspensiones Inyectables	25
1.4.1.2 Suspensiones de Aplicación Externa	25
1.4.1.3 Suspensiones Orales	26
1.4.2 EXCIPIENTES EMPLEADOS EN LAS SUSENSIONES	26
1.4.2.1 Principio Activo	27
1.4.2.2 Agente Humectante	27
1.4.2.3 Agente Suspensor	28

Contenido	Página
1.4.2.4 Agente Conservador	30
1.4.2.5 Edulcorante	32
1.4.2.6 Sistema Amortiguador	32
1.4.2.7 Sabor	33
1.4.2.8 Color	33
1.4.2.9 Vehículo	33
1.4.3 CARACTERÍSTICAS DE UNA SUSPENSIÓN	34
1.4.4 VENTAJAS DE UNA SUSPENSIÓN	35
1.4.5 DESVENTAJAS DE UNA SUSPENSIÓN	35
1.4.6 ASPECTOS FÍSICOQUÍMICOS A CONSIDERAR EN LA FORMULACIÓN DE SUSPENSIONES	36
1.4.6.1 Tamaño De Partícula	36
1.4.6.2 Viscosidad	37
1.4.6.3 Humectación	38
1.4.6.4 Propiedades Interfaciales de la Partícula	39
1.4.6.4.1 Energía Libre Superficial	40
1.4.6.4.2 Potencial de Superficie	41
1.4.6.5 Sedimentación	42
1.4.6.5.1 Índice o Velocidad de Sedimentación	42
1.4.6.5.2 Volumen de Sedimentación	43
1.4.6.6 Floculación	44
1.4.6.6.1 Grado de Floculación	46
1.4.7 MÉTODO DE FABRICACIÓN DE SUSPENSIONES	46
1.4.7.1 Métodos Alternativos de Formulación de Suspensiones	46
1.4.7.1.1 Vehículos Estructurados	47
1.4.7.1.2 Floculación Controlada	48
1.4.7.1.3 Floculación en Vehículos Estructurados	48
1.4.7.2 Procedimiento General para Elaborar una Suspensión	49
1.4.7.3 Controles Realizados a Suspensiones	50
1.4.7.4 Problemas Comunes en la Formulación de Suspensiones	50

Contenido	Página
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	53
III. OBJETIVOS	55
3.1 Objetivo General	55
3.2 Objetivos Particulares	55
IV. HIPÓTESIS	56
V. METODOLOGÍA	57
5.1 Material	58
5.1.1 MATERIAL DE VIDRIO	58
5.1.2 REACTIVOS SÓLIDOS	59
5.1.3 REACTIVOS LÍQUIDOS	59
5.1.4 MATERIAS PRIMAS	60
5.2 Equipo	60
5.3 Método	61
5.3.1 ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA	61
5.3.1.1 Descripción	61
5.3.1.2 Ensayos de Identidad	61
5.3.1.2.1 Espectroscopía por Infrarrojo	61
5.3.1.2.2 Espectroscopía por Ultravioleta	61
5.3.1.2.3 Cromatografía en Capa Fina	62
5.3.1.3 Pérdida por Secado	62
5.3.1.4 Residuo de la Ignición	63
5.3.1.5 Metales Pesados	64
5.3.1.6 Valoración	65

Contenido	Página
5.3.2 PREFORMULACIÓN	65
5.3.2.1 Solubilidad	65
5.3.2.2 Punto de Fusión	66
5.3.2.3 Distribución de Tamaño de Partícula	66
5.3.2.4 Estabilidad Física del Principio Activo	67
5.3.2.5 Estabilidad Química del Principio Activo	68
5.3.2.6 Compatibilidad Fármaco-Excipiente	68
5.3.3 FORMULACIÓN	69
5.3.3.1 Evaluación del Tipo y Concentración del Agente Humectante y Suspensor	71
5.3.3.2 Método de Fabricación	75
5.3.3.3 Pruebas de Control a las Formulaciones Propuestas	76
5.3.3.3.1 Aspecto	76
5.3.3.3.2 Redispersabilidad	76
5.3.3.3.3 Viscosidad	77
5.3.3.3.4 pH aparente	77
5.3.3.3.5 Volumen de Sedimentación	77
5.3.3.3.6 Límites Microbianos	78
5.3.3.3.7 Valoración	78
5.3.4 MÉTODO ANALÍTICO	78
5.3.4.1 Linearidad del Sistema	79
5.3.4.2 Precisión del Sistema	79
5.3.4.3 Linearidad del Método	80
5.3.4.4 Precisión (Reproducibilidad)	80
5.3.4.5 Especificidad	81
5.3.4.6 Exactitud y Repetibilidad al 100%	81
5.3.5 CICLAJE	82
 VI. RESULTADOS	 83
6.1 Análisis de Materia Prima	 83

Contenido	Página
6.2 Preformulación	84
6.2.1 SOLUBILIDAD	84
6.2.2 PUNTO DE FUSIÓN	84
6.2.3 DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA	84
6.2.4 ESTABILIDAD FÍSICA DEL PRINCIPIO ACTIVO	85
6.2.5 ESTABILIDAD QUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO	86
6.2.6 COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE	87
6.3 Formulación	88
6.3.1 EVALUACIÓN DEL TIPO Y CONCENTRACIÓN DEL AGENTE HUMECTANTE Y SUSPENSOR	90
6.4 Método Analítico	91
6.4.1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO	92
6.5 Ciclaje	96
 VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS	 99
 VIII. CONCLUSIONES	 105
 IX. SUGERENCIAS	 106
 X. REFERENCIAS	 107
 XI. ANEXO	 111

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Estructuras de diferentes antihelmínticos derivados de los carbamatos bencimidazólicos.	11
2. Estructuras del principio activo Albendazol.	11
3. Relación entre Potencial Z, caking y volumen de sedimentación cuando un agente floculado se agrega a una suspensión de partículas cargadas negativamente.	41
4. Volumen de sedimentación; características de suspensiones floculadas y defloculadas.	44
5. Diagrama de flujo de la metodología General.	57
6. Espectro de Absorción Infrarrojo (IR) de una muestra de Albendazol. (a) Materia prima. (b) Estándar.	111
7. Espectro de Absorción Ultravioleta (UV) efectuado a una muestra de albendazol materia prima (línea discontinua) y de estándar (línea continua).	116
8. Distribución De Tamaño De Partícula.	85
9. Gráfica que representa el efecto del Agente Humectante.	112
10. Gráfica que representa el efecto del Agente Suspensor.	113
11. Gráfica de Linearidad del Sistema.	93
12. Gráfica de Linearidad del Método.	94
13. Espectros U.V. correspondientes a la prueba de Especificidad: (a) Placebo más Estándar, (b) Materia prima Sola, (c) Estándar Solo, (d) Placebo más Materia Prima, (e) Placebo (f) Todos los espectros en una misma gráfica.	116

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Programa estructurado para estudios de preformulación enfocados a la caracterización fisicoquímica del fármaco.	18
2. Condiciones de Estabilidad Acelerada para medicamentos con fármacos nuevos.	21
3. Condiciones de Estabilidad Acelerada para medicamentos con fármacos conocidos.	21
4. Propiedades relativas de las partículas Floculadas y Defloculadas en suspensión.	45
5. Problemas comunes en la Formulación de Suspensiones.	51
6. Términos empleados para reportar la prueba de Solubilidad.	65
7. Estabilidad química del albendazol.	68
8. Representación matricial para evaluar el efecto del Agente Humectante en la Formulación.	72
9. Representación matricial para evaluar el efecto del Agente Suspensor en la Formulación.	73
10. Análisis del albendazol.	83
11. Solubilidad del Albendazol materia prima.	84
12. Distribución de tamaño de partícula de albendazol materia prima.	85
13. Estabilidad Física del albendazol en estado sólido.	86
14. Estabilidad química del albendazol.	86
15. Compatibilidad Fármaco-Excipiente.	87
16. Formulaciones propuestas para Albendazol Suspensión Oral.	88
17. Pruebas de Control de calidad efectuadas a cada una de las seis formulaciones propuestas para Albendazol Suspensión Oral.	89

Tabla	Página
18. Representación matricial para evaluar el efecto del Agente Humectante en la Formulación.	90
19. Análisis de Varianza para evaluar el efecto del Agente HumectanteTabla.	90
20. Representación matricial para evaluar el efecto del Agente Suspensor en la Formulación.	91
21. Análisis de Varianza para evaluar el efecto del Agente Suspensor.	91
22. Linearidad del Sistema.	92
23. Precisión del Sistema.	93
24. Linearidad del Método.	94
25. Precisión (Reproducibilidad) del Método.	95
26. Exactitud y Repetibilidad del Método al 100%.	96
27. Análisis Inicial de los tres lotes de Albendazol Suspensión sometidos al estudio del Ciclaje.	97
28. Análisis posterior del Estudio de Ciclaje al que fueron sometidos tres lotes de Albendazol Suspensión Oral.	98
29. Diferencia de medias por el Tipo de Agente Humectante.	117
30. Diferencia de medias por la Concentración de Agente Humectante.	118
31. Diferencia de medias por la Interacción Concentración-Tipo de Agente Humectante.	119
32. Diferencia de medias por la Concentración de Agente Suspensor.	120
33. Diferencia de medias por la Interacción Concentración-Tipo de Agente Suspensor.	121



INTRODUCCIÓN

Las infecciones por helmintos constituyen un problema mundial para la salud pública por sus efectos sobre el estado nutricional e inmunológico y por su alta frecuencia.¹ De acuerdo a estudios epidemiológicos, en 1947, se calculaba que todos los habitantes del planeta estaban parasitados por, cuando menos, una especie de parásito. Según estadísticas oficiales en 1990, la frecuencia de parasitosis intestinales en países en vías de desarrollo como en México ocuparon el tercero, quinto y séptimo lugar en todas las causas de enfermedad.² Según estadísticas del Sector Salud y Seguridad, edición 2001, la morbilidad y mortalidad hospitalaria en establecimientos particulares por diagnóstico de egreso, reportan una morbilidad total de 13, 369 casos de enfermedades infecciosas intestinales, con un total de 32 defunciones en los Estados Unidos Mexicanos.

Casi todos los antihelmínticos son eficaces contra un número limitado de organismos, sólo unos pocos (sobre todo el Mebendazol, el Albendazol y el Prazicuantel) pueden considerarse agentes de amplio espectro.³ El Albendazol es un derivado de los carbamatos bencimidazolicos, que además de haber demostrado ser más eficaz contra nemátodos intestinales es bien absorbido a través de la mucosa gastrointestinal y alcanza cifras sanguíneas máximas a las tres horas después de su administración, tiene una vida media plasmática de ocho a nueve horas, en comparación con el mebendazol (otro derivado bencimidazólico) cuya vida plasmática promedio es de una hora y sus concentraciones plasmáticas pico se observan en una a dos horas. El Albendazol es efectivo en las parasitosis provocadas por *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* (oxiuros), *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Taenia solium* (solitaria), *Hymenolepis nana*, *Strongyloides stercoralis*, *Fasciola hepática*, *Onchocerca viverrini*, *C. Sinensis*, larva migrans cutánea y *Giardia lamblia* en niños.⁴



Debido a que las parasitosis intestinales, causadas por helmintos, se presentan tanto en la población adulta como en la infantil, la demanda de medicamentos antihelmínticos ha ido en aumento; es por ello que el presente proyecto se planteó formular una Suspensión Oral de Albendazol, debido a sus grandes ventajas frente a las formas farmacéuticas sólidas; entre las cuales se pueden mencionar: mejor biodisponibilidad, su fácil administración, así como su facilidad de deglución; característica que facilita su administración entre la población pediátrica y geriátrica.^{3, 4, 5}

En el presente proyecto se llevaron a cabo estudios de preformulación y formulación para una suspensión oral de albendazol, con la finalidad de obtener una forma farmacéutica estable bajo las condiciones de experimentación empleadas. La metodología seguida implicó estudios de preformulación, los cuales comprenden: análisis de materia prima, caracterización fisicoquímica del principio activo, estabilidad física y química del principio activo, y la compatibilidad fármaco-excipientes. Así como los estudios de Formulación, evaluando el efecto de agentes humectantes y suspensores por medio de un diseño estadístico utilizando condiciones de control de calidad. También se implementó y validó el método analítico con la finalidad de demostrar la validez de la cuantificación del activo en esta forma farmacéutica; finalmente, mediante un estudio de ciclaje, se demostró que la Suspensión aquí propuesta es estable y que además cumple con características de floculación.

El planteamiento de este proyecto deja establecidas las bases para el futuro campo laboral del Q.F.B. sobre el mercado de los medicamentos genéricos intercambiables ya que la Industria Farmacéutica está requiriendo cada día más de Profesionistas capacitados en el desarrollo de nuevas formulaciones que puedan estar al alcance y cubrir las necesidades prioritarias de salud en nuestro país.



I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

1.1 Parasitosis Intestinales

Las parasitosis intestinales son un grupo de enfermedades del aparato digestivo causadas por diversos agentes parasitarios, que incluyen tanto a organismos pequeños unicelulares, los protozoarios (amibas, giardias, etc.), como a grandes agentes multicelulares, los metazoarios ("lombrices") como las tenias, los áscaris y los oxiuros.

Las parasitosis son universales para toda la población del mundo, sin embargo su frecuencia e importancia varían de país en país de acuerdo a la geografía y al desarrollo económico. En México, las personas que viven en hacinamiento, con fuentes de agua alejadas al domicilio o inexistentes, practican el fecalismo al aire libre y no pueden tener, aunque quieran, los hábitos adecuados higiénico-dietéticos, padecen con frecuencia las parasitosis y sus complicaciones. Sin embargo, en países en vías de desarrollo, nadie o casi nadie está a salvo de infestarse, aunque su nivel socioeconómico e higiénico sean elevados. Esto se debe a que la mayoría de las personas en las grandes urbes, come con frecuencia alimentos preparados con higiene dudosa. La enfermedad es más común en niños que en adultos.²

1.1.1 HELMINTOS

Los gusanos, mejor conocidos como helmintos o vermes, pertenecen al subreino metazoa; éstos son clasificados gastroenterológicamente en dos ramas:



1. Platelminfos (gusanos planos):

- a. Tremátodos: *Fasciola*, *Esquistosoma*
- b. Céstodos: *Tenias*, *Diphylobotrium*, *Equinococcus* (hidatidosis)

2. Nematelminfos (gusanos redondos):

- a. Nematodos: *Áscaris*, *Oxiuros* ("alfilerillos"), *Strongyloides*,
Ancylostoma, *Necator*.
- b. Tricocéfalos.²

Los helmintos parásitos para el hombre son metazoarios que pertenecen a especies zoológicas muy diferentes que varían en su ciclo biológico, la estructura de su organismo, fisiología, evolución, hábitat dentro del huésped humano y en su susceptibilidad a la quimioterapia. Las formas inmaduras de estos parásitos son infecciosas para el hombre, donde evolucionan hacia formas adultas bien diferenciadas que se caracterizan por alcanzar un tamaño suficientemente grande como para ser observadas a simple vista. Salvo raras excepciones como el *Strongyloides*, los helmintos no pueden completar su ciclo evolutivo, es decir replicarse en el huésped humano definitivo. Por lo tanto la intensidad de exposición del hombre a estos organismos está en relación con la gravedad de la infección y a menos que se produzca una reinfección, la quimioterapia reduce el número de parásitos adultos.⁶



Es frecuente que los helmintos estén provistos de espinas, ganchos, placas cortantes, estiletos u otras estructuras que les sirvan para adherirse, penetrar o erosionar los tejidos del huésped. Estas estructuras se encuentran particularmente modificadas en la región de la boca. Además, y especialmente en los tremátodos y céstodos, a veces tienen acetábulos musculares, mediante los cuales estos organismos mantienen su posición en sitios particulares y posiciones determinadas en los tejidos del huésped.⁷

Muchos de los helmintos parásitos, quizá la mayor parte de ellos, poseen glándulas secretoras que usualmente se abren cerca de la boca y secretan un producto lítico que sirve para digerir los tejidos del huésped con objeto de utilizarlos como alimento o para que el gusano pueda emigrar a través de ellos hacia el lugar donde se establece y madura. La mayor parte del ciclo vital de muchos gusanos parásitos transcurre en condiciones esencialmente anaerobias. El almacenamiento de lípidos y glucógeno es común en estos seres, y probablemente obtienen de estas sustancias el oxígeno para sus necesidades metabólicas.⁷

La mayoría de los helmintos se transmite por vía oral a través de las manos o los alimentos contaminados. Sin embargo, las uncinarias, los esquistosomas y los strongiloides penetran en el cuerpo a través de la piel.⁸



1.2 Agentes Antiparasitarios

Existen diferentes agentes antiparasitarios en el mercado, en general se clasifican en:

- a. Antiamibianos: entre ellos el Metronidazol, el Secnidazol, la Quinifamida y la Diyodohidroxiquinoleína.
- b. Anti giardia: contra la giardia también se usan el Metronidazol, el Secnidazol y el Nitrofurantel.
- c. Antihelmínticos: el Albendazol, Mebendazol, pamoato de Pirantel, Piperacina y Praziquantel.²

1.2.1 AGENTES ANTIHELMÍNTICOS

Los agentes antihelmínticos son un grupo de compuestos eficaces para erradicar o reducir el número de helmintos parásitos en el sistema digestivo o en los tejidos del hombre.

La mayor parte de los antihelmínticos en uso son activos contra parásitos específicos y algunos son tóxicos. Por lo tanto, los parásitos deben ser identificados antes de instituir el tratamiento, por lo general encontrando el parásito, los huevecillos o las larvas en las heces, orina, sangre, esputo o tejidos del huésped.

El término antihelmíntico se aplica a agentes que actúan en forma local para eliminar los parásitos del tracto gastrointestinal o en forma sistémica para erradicar los especímenes y formas inmaduras de los helmintos que invaden órganos o tejidos.⁸



Los fármacos antihelmínticos son un grupo de compuestos relacionados entre sí únicamente por su efecto sobre vermes adultos y son útiles para controlar la mayoría de las infecciones humanas causadas por gusanos. A continuación se describen fármacos antihelmínticos específicos sin presentarse en orden de prioridad o aplicación terapéutica.¹

Dietilcarbamazina

Es un fármaco que especialmente actúa sobre las microfilarias *Wuchereria bancrofti*, *W. Malayi*, *Loa loa* y *Onchocerca volvulus* disminuyendo su actividad muscular inmovilizándolas. También produce alteraciones en las membranas superficiales de las microfilarias, lo que las hace más susceptibles a su destrucción o fagocitosis. No obstante no se conoce su mecanismo de acción específico. Estudios con células de mamíferos sugieren que la dietilcarbamazina podría comprometer los procesos intracelulares y el transporte de ciertas macromoléculas en la membrana plasmática.

Mebendazol

El mebendazol, fármaco antihelmíntico de amplio espectro, es un derivado benzimidazol que provoca una eliminación selectiva de los microtúbulos citoplasmáticos en las células intestinales y tegumentarias de nematodos; se acumulan sustancias secretoras en las áreas de Golgi, se altera la secreción de acetilcolinesterasa y la captación de glucosa y se consume glucógeno. Esto conduce a un descenso en la síntesis de ATP.¹

Tiabendazol

El Tiabendazol es un derivado del benzimidazol que destaca por su intensa actividad larvicida que junto con su toxicidad relativamente baja en mamíferos, supuso conceptualarlo como un fármaco antihelmíntico de interés. Éste posee un amplio espectro de actividad frente a nemátodos; es capaz de matar vermes en estado larvario, adultos y huevos. Su mecanismo de acción



primario no es del todo conocido; el compuesto inhibe el sistema fumarato-reductasa mitocondrial de los vermes, posiblemente por interacción con una quinona endógena. En el *Strongyloides*, el tiabendazol suprime los microtúbulos conduciendo a una inhibición de la secreción de la acetilcolinesterasa del parásito y al desalojamiento del verme.

Piperazina

Diversos derivados de piperazina sustituidos muestran actividad antihelmíntica, pero únicamente la dietilcarbamazina y la piperazina se utilizan en terapéutica humana. Diferentes sales de piperazina se desarrollaron a partir del año 1950 con propiedades antihelmínticas frente a nematodos. Aunque no es del todo conocido, la piperazina bloquea la respuesta a la acetilcolina del músculo del *Ascaris*, alterando la permeabilidad iónica de la membrana celular. Causa hiperpolarización y depresión del potencial de acción espontáneo, originando parálisis flácida del verme; el verme es eliminado por movimientos peristálticos.

Pamoato de pirantel

El pirantel es un bloqueante muscular despolarizante. Induce una activación nicotínica originando parálisis espástica del verme; los vermes se eliminan del intestino por peristaltismo. El pirantel también inhibe las colinesterasas. Al contrario de la piperazina, causa hiperpolarización, reducción de la frecuencia de descarga del potencial de acción muscular y relajación. El pirantel y la piperazina son antagonistas en preparaciones de *Ascaris*.¹

Ivermectina

No es posible asignar un único mecanismo de acción para la ivermectina. En nematodos la ivermectina incrementa la permeabilidad de la membrana a los iones Cl^- , además de la interacción con los canales Cl^- , la ivermectina a nivel de cordón nervioso ventral de nematodos inhibe la transmisión entre las



interneuronas y las neuronas motoras inhibitorias y el músculo. La ivermectina se comporta como un agonista del GABA, o como un estimulante de la liberación GABA a partir de las terminaciones inhibitorias presinápticas.

Niridazol

El niridazol es un agente antihelmíntico de amplio espectro, activo frente a nemátodos: *Dracunculus medinensis* y trematodos: *Schistosomas*. El niridazol origina una inhibición de la captación de glucosa exógena por el verme.

Prazicuantel

El prazicuantel es clínicamente eficaz frente a tremátodos; todos los *Schistosomas*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Paragonimus westermani* y *Fasciolopsis buski* y céstodos: *Taenia solium*, *T. saginata*, *Diphyllobothrium latum*, *Hymenolepsis nana*, así como en la Cisticercosis producida por la migración de *T. solium*. El prazicuantel incrementa la permeabilidad de la membrana a ciertos cationes monovalentes y divalentes, principalmente Ca^{2+} ; el calcio difunde a través de las células y produce concentración del verme seguida de parálisis.

Niclosamida

La niclosamida se introdujo en terapéutica como tencicida en el año de 1960. Por su alta eficacia y seguridad es un fármaco de elección en el tratamiento de infecciones por céstodos. La niclosamida posee gran actividad frente a céstodos y también frente al nemátodo *E. Vermicularis*. En ratas infectadas con *H. diminuta*, la niclosamida estimula la captación de oxígeno por *H. diminuta* e inhibe la respiración y la captación de glucosa.¹



Oxamniquina

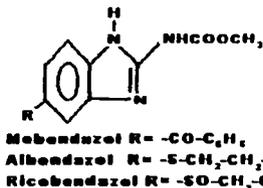
La Oxamniquina es un metabolito del compuesto más activo de la serie de análogos 2-aminometiltetrahidro quinolina que destacó por su actividad frente a Schistosomas y su baja toxicidad en animales de laboratorio. Aunque la Oxamniquina posee propiedades anticolinérgicas se desconoce su modo de acción primario específico. Los vermes adultos machos *S. mansoni* son más vulnerables a la acción de la oxamniquina que las hembras; éstos concentran el fármaco, y mueren en el hígado.

Metrifonato

El metrifonato es un organofosforado inhibidor de colinesterasas utilizado en principio como insecticida y posteriormente como antihelmíntico a partir del año 1962. La actividad antihelmíntica puede ser consecuencia de la anticolinesterasa produciendo parálisis del verme.¹

1.2.1.1 Albendazol

El Albendazol es un derivado de los carbamatos de bencimidazol, los cuales, son fármacos antihelmínticos ampliamente empleados en el tratamiento de infecciones intestinales; de infecciones por nemátodos en tejidos y en grandes dosis, para el tratamiento de *equinococcus*. La diferencia entre los carbamatos de bencimidazol: Mebendazol, Albendazol y Ricobendazol, radica en su estructura, la cual se muestra en la figura No. 1. Éstos fármacos regularmente presentan baja solubilidad en agua.⁹



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

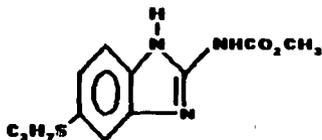
Figura No. 1. Estructuras de diferentes antihelmínticos derivados de los carbamatos bencimidazólicos.

Fuente: Referencia (Ref.) 9.

El albendazol se ha evaluado en todo el mundo desde su introducción en 1979, a diferencia del mebendazol, el albendazol es bien absorbido por vía oral.³

1.2.1.1.1 Estructura química

La estructura química para el Albendazol se muestra en la figura No. 2, así como su fórmula condensada y su peso molecular.



C₁₂ H₁₅ N₃ O₂ S

P.M.= 265.3g/mol

[5-(propilto)-1H-bencimidazol-2-il]- carbamato de metilo.

Figura No. 2 Estructura del principio activo Albendazol.

Fuente: Ref. 9.

Cristales coloridos. Punto de Fusión de 208 a 210°C

Espectro Ultravioleta. Ácido-acuoso 292nm. Alcalino-acuoso 309 nm.^{10, 11}



1.2.1.1.2 Farmacocinética

Eficaz por vía oral, es metabolizado a sulfóxido y flavina principalmente en el hígado por una monooxigenasa que contiene flavina, dichos metabolitos son excretados en la orina. El compuesto tiene una vida media plasmática de 8 a 9 horas. Si bien el albendazol posee mayor biodisponibilidad que el mebendazol, está relativamente libre de efectos colaterales.^{3, 12}

1.2.1.1.3 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de este agente no se conoce con claridad. Bloquea la captación de glucosa en larvas y parásitos adultos, que conducen a reducción de la síntesis de ATP y la consiguiente inmovilización del parásito. Sus acciones también pueden comprender inhibición del ensamblaje de microtúbulos.

El albendazol ejerce su efecto antihelmíntico inhibiendo la polimerización de tubulina, y por lo tanto, disminuye los niveles energéticos hasta que éstos llegan a ser insuficientes para la sobrevivencia de los parásitos. De este modo, el albendazol inicialmente inmoviliza y después mata a los helmintos susceptibles.¹²

1.2.1.1.4 Toxicidad

Los efectos tóxicos del albendazol durante tratamientos cortos son mínimos. Con uso prolongado pueden producirse leucopenia reversible, alopecia y cambios en enzimas hepáticas. Los estudios de toxicidad a largo plazo en animales indican supresión de médula ósea y toxicidad fetal.¹² Unos cuantos individuos llegan a presentar dolor epigástrico transitorio, diarrea, cefaleas,

Ávila Rodríguez Rosalinda.



náuseas, mareos y lasitud. En unos pocos pacientes tratados durante 30 días por hidatidosis quística se observó fiebre, leucopenia reversible, alopecia y aumento de las enzimas séricas. No se ha evaluado el uso del fármaco en niños, sin embargo, ha demostrado tener actividad teratogénica en algunas especies animales y por tanto esta contraindicado durante el embarazo. Debe usarse con cuidado en pacientes con cirrosis hepática.³

1.2.1.1.5 Indicaciones terapéuticas

El albendazol tiene un espectro antihelmíntico amplio y es agente alternativo importante para infestación con anquilostomas y oxiuros, y para tratar ascariasis, estrogilodiasis, trichuriasis (tricocefalos) y enfermedades hidatídicas. Así como también para el tratamiento contra infestaciones causadas por *Taenia* sp., *Himenolepis nana* y *Necator americanus*.^{1, 5, 12}

1.3 Desarrollo Farmacéutico

La investigación y el desarrollo de medicamentos se refiere a hacer todo lo necesario para descubrir y perfeccionar un producto farmacéutico que brinde una novedad terapéutica. Cuando se hace referencia exclusivamente a desarrollo farmacéutico, se trata de un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento.

Un grupo de investigación y desarrollo pretende efectuar descubrimientos en fármacos y desarrollarlos hasta su comercialización; sin embargo, también puede realizar investigación farmacéutica en excipientes, tecnología o sistemas



terapéuticos novedosos para el nuevo fármaco descubierto, y aún para fármacos conocidos o existentes.

Dentro de este grupo, se realizará la importante función de desarrollo farmacéutico, que se encargará de obtener el medicamento más adecuado, partiendo de aquellas moléculas que han satisfecho los estudios de farmacología y toxicología preclínicos, para darle mejor y más amplia utilización.

Un departamento de Desarrollo Farmacéutico puede trabajar aislado del equipo de investigación y desarrollo. En este caso manejará fármacos, excipientes, tecnología y formas farmacéuticas o sistemas terapéuticos conocidos, aceptados, de tal manera que alcanzará la innovación necesaria mediante la selección, modificación, combinación de lo ya conocido, con el objetivo de mejorarlo en términos de calidad, disponibilidad, costo, aceptación, eficiencia, seguridad o estabilidad; o para diferenciarlo de los productos similares de la competencia.¹³

1.3.1 ETAPAS EN EL DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN

De manera general, las etapas necesarias para llevar a cabo el desarrollo de una formulación son las siguientes:

- Revisión bibliográfica.
- Preformulación.
- Formulación.
- Optimización.
- Estabilidad.
- Escalamiento.
- Validación.¹³



1.3.1.1 Preformulación

El desarrollo de los productos en la Industria Farmacéutica y de los sistemas de Control de Calidad, los cuales comenzaron con el producto final y a contracorriente llegaron las materias primas y el diseño de los productos, hicieron que la etapa conocida como preformulación, fuera una parte indispensable en el diseño de una forma farmacéutica. Se define como estudio de preformulación al proceso ubicado dentro de la investigación farmacéutica y que consiste en reunir y generar toda la información sobre un principio activo en estudio que facilite el desarrollo de una formulación, asegurando su estabilidad, seguridad y calidad, desde su fabricación hasta el momento de su administración. De igual forma la preformulación es una serie de estudios que preceden al establecimiento de la fórmula final y de las instrucciones de trabajo para la producción de una forma farmacéutica, además de ayudar a establecer los estándares de calidad.¹⁴

Durante la etapa de preformulación, el químico o farmacéutico encargado deberá ser capaz de caracterizar y estandarizar química y físicamente al fármaco y, con esta información, seleccionar aquél que deba emplearse, considerando en todo momento no desviarse demasiado de lo que requerirá exactamente el formulador y el responsable del desarrollo de las técnicas analíticas. En esta etapa, lo importante es el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del ingrediente activo. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento pues, cuando se realizan en forma adecuada, colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada.

La preformulación, como un paso lógico del desarrollo de los productos, eventualmente se consideró como un requisito oficial en los Estados Unidos de América incluyendo una descripción de las características físicas, químicas y



biológicas de los fármacos. Inicialmente fue referida, de manera especial, a los estudios de estabilidad química, aunque actualmente se refiere también a la estabilidad física (cambios de polimorfismo) y a otros parámetros.

En el estudio de preformulación se realiza la caracterización fisicoquímica del principio activo y con base a los resultados establecer la forma farmacéutica adecuada para este principio activo.¹³

1.3.1.1.1 Parámetros a Considerar en la Preformulación.

Durante el estudio de preformulación deberán de considerarse varios parámetros, que conllevan a la selección de la presentación química y física más conveniente, estos parámetros son:¹⁵

Caracterización del principio activo.

- Parámetros fisicoquímicos que afectan la biodisponibilidad del principio activo.
- Estabilidad del activo solo y compatibilidad del principio activo con los excipientes.

Características a considerar en la selección de excipientes:

- Deberán ser sustancias químicamente definidas.
- Disponibilidad a nivel comercial.
- Calidad adecuada y uniforme (química, física y biológica).
- Aceptabilidad legal y sanitaria.
- Costo reducido y calidad alta.
- Existencia en calidad adecuada.
- De preferencia disponible y usado en otros productos de la compañía.



Estabilidad.

- Compatibilidad con principios activos.
- Compatibilidad con excipientes.
- Compatibilidad con material de empaque primario.

Nivel de concentración a usar:

- Cantidad mínima posible.
- Concentración mínima efectiva.

Evaluación de excipientes:

- Cuando menos dos proveedores, en los excipientes críticos.¹⁵

Cuando son controlados cada uno de los puntos anteriores se logra desarrollar una formulación exitosa, estable y efectiva farmacológicamente, a diferencia de cuando estos parámetros no son controlados adecuadamente, trae consigo una serie de implicaciones que van desde el alargamiento en el tiempo de desarrollo, altos costos y una cosa muy importante una mala estabilidad del producto.

La tabla No. 1 muestra la información fisicoquímica típica que debe ser generada en un programa estructurado de preformulación para caracterizar al ingrediente activo. Por ejemplo, datos de solubilidad del fármaco permitirán la selección de la sal más adecuada a ser utilizada; estudios de estabilidad en solución indicarán la factibilidad de formular un producto inyectable u otra forma líquida, propiedades organolépticas serán la guía en la selección de la presentación farmacéutica y en su formulación.^{13, 14, 15}



Tabla No. 1 Programa estructurado para estudios de preformulación enfocados a la caracterización fisicoquímica del fármaco.

Pruebas	Métodos	Objetivo
Fundamentales	1. Análisis (Ultravioleta U.V., Infrarrojo I.R., Resonancia magnética nuclear R.M.N., isomería óptica, impurezas, pH, Titulación, Descripción, Humedad)	Identidad, pureza, potencia, calidad
	2. Solubilidad (Separación de fases) Acuosa pka Sales Disolventes Coeficiente de partición Disolución	Pureza, métodos, formulación Efectos intrínsecos y de pH Control de solubilidad, Formación de sales Solubilidad, higroscopicidad, estabilidad Métodos-separación, vehículos potenciales Lipofiliidad-absorción, Estructura-actividad Biofarmacia
	3. Punto de fusión (calorimetría, microscopía con placa de calentamiento)	Polimorfismo, hidratos, solvatos
	4. Estabilidad en estado sólido y en solución (métodos analíticos específicos)	Pirólisis, hidrólisis, pH, oxidación, fotólisis, iones metálicos. Identificación y aislamiento de degradantes. Formulación
Funcionales	1. Propiedades organolépticas	Formulación
	2. Microscopía	Tamaño de partícula, morfología
	3. Densidad real, aparente y compactación	Formulación de productos sólidos
	4. Flujo y ángulo de reposo	Formulación de productos sólidos
	5. Compresibilidad	Selección de proceso y excipientes
	6. Distribución de tamaño de partícula o área superficial (mallas, porosimetría)	Homogeneidad, selección de proceso. Liberación controlada de fármacos insolubles
	7. Grado de humectación	Selección de excipientes en suspensiones y en granulación
	8. Tonicidad	Formulación de oftálmicos, intravenosos
	9. Compatibilidad con excipientes (calorimetría, C.C.D.)	Selección de excipientes

Fuente: Ref. 13



1.3.1.2 Formulación

La etapa de formulación se encuentra sumamente ligada a la preformulación, después de haber realizado estudios de compatibilidad se podrá elegir una serie de excipientes con los cuales se tenga planeado formular, de acuerdo a la forma farmacéutica.

Los estudios de formulación son aquellos que involucran el diseño de una forma farmacéutica, empleando todas las herramientas disponibles para llegar al desarrollo de la misma.¹⁶

En lo que se refiere específicamente a la selección de la forma farmacéutica y presentación definitiva del producto que se desea, se basa en los resultados de preformulación, tomando en cuenta la capacidad tecnológica de la empresa y en la definición terapéutica y mercadotecnia del medicamento.¹³

En general, la formulación consiste en:

1. Selección de excipientes
2. Formulación tentativa
3. Evaluación de control de proceso
4. Obtención de la fórmula con características deseadas
5. Definición de especificaciones
6. Repetibilidad del proceso

Finalmente, en este estudio de formulación, el resultado que se debe de obtener es:

- Fórmula cuantitativa y cualitativa
- Procedimiento de manufactura
- Especificaciones preliminares del producto a granel y terminado
- Controles en proceso y producto terminado, así como el soporte analítico.¹⁶



Las actividades de un formulador o encargado del desarrollo del producto incluirán; el establecimiento de los atributos funcionales del ingrediente activo, de los excipientes y de la forma farmacéutica; el desarrollo de la fórmula para el sistema de liberación y administración más adecuado; de los procesos y su transferencia a la escala industrial; la búsqueda de mejoras en la calidad o el costo de los productos existentes en la compañía; la preparación, el empaque y el control de los materiales que serán utilizados para investigación clínica; el seguimiento de la evaluación de cada producto, incluyendo su estabilidad; la investigación de problemas y cualidades que presenta el equipo que utilizará en la manufactura, la selección de los recipientes y del material de empaque más apropiado para conservar el medicamento y, por último proveerá los servicios de asistencia técnica para investigar y solucionar fallas que se presenten durante la fabricación rutinaria de los productos.¹³

1.3.1.3 Estabilidad

Otra de las funciones de un formulador es predecir la estabilidad física y química del fármaco en estudio, para poder recomendar la fórmula, junto con los demás estudios, la forma farmacéutica apropiada para el fármaco, el empaque adecuado y las condiciones adecuadas de fabricación y almacenaje, con el fin de que éste sea estable, biodisponible y seguro.¹⁷ La estabilidad es una propiedad de una forma farmacéutica y/o principio activo contenido en un material de empaque determinado, para mantenerse inalterado química, física, microbiológica y terapéuticamente, desde su fabricación hasta su almacenamiento. El criterio de estabilidad es de gran importancia durante el estudio de preformulación y formulación. La presencia de impurezas puede conducir a conclusiones erróneas en tal evaluación. Los tipos de estabilidad durante el diseño son:

- Estabilidad en estado sólido (Estabilidad Física del principio activo).



- Estabilidad en la fase de solución (Estabilidad Química del principio activo).
- Estudios de compatibilidad y estabilidad en presencia de excipiente.
- Estabilidad de la fórmula en lotes piloto.¹⁸

Los estudios de estabilidad pueden ser a largo plazo y acelerados siendo éste último el que más se emplea, ya que está diseñado para incrementar la velocidad de degradación química o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones drásticas de almacenamiento. Se utiliza más de un lote piloto para comparar las pérdidas del fármaco u otros componentes importantes; los análisis se realizan después de la manufactura y durante el almacenamiento, las condiciones a las que son sometidos los medicamentos se pueden ver en las tablas No. 2 y 3.^{19, 20, 21}

Tabla No. 2 Condiciones de Estabilidad Acelerada para medicamentos con fármacos nuevos.

Condiciones de Almacenamiento	Análisis
40°C ± 2°C con 75% de humedad relativa ± 5°C para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
40°C ± 2°C con humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
30°C ± 2°C con humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	30, 60, 90 y 180 días.

Fuente: Ref. 19.

Tabla No. 3 Condiciones de Estabilidad Acelerada para medicamentos con fármacos conocidos.

Condiciones de Almacenamiento	Análisis
40°C ± 2°C con 75% de humedad relativa ± 5°C para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60 y 90 días.
40°C ± 2°C con humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60 y 90 días.
30°C ± 2°C con humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	30, 60 y 90 días.

Fuente: Ref. 19.



Las alteraciones que puede sufrir una forma farmacéutica pueden agruparse en tres categorías:^{17, 20}

1. **Alteraciones químicas.** Involucran tanto al fármaco como el excipiente, a pesar de que los estudios de estabilidad se dirijan exclusivamente al contenido del principio activo. Las alteraciones químicas son provocadas por hidrólisis, oxidación, reducción, descarboxilación, polimerización, despolimerización, etc.
2. **Alteraciones físicas.** Éstas pueden ser detección de polimorfismo, cambios de solubilidad, cambios del estado de agregación, cambios en la distribución del tamaño de la partícula, alteraciones en la homogeneidad debido a la sedimentación, Interacciones coloidales, cambios de coloración, etc.
3. **Alteraciones microbiológicas.** Se refiere a las contaminaciones microbianas del principio activo y excipientes.

La estabilidad de un fármaco en suspensión ésta controlada por el hecho de que la velocidad de degradación se relaciona con la concentración del fármaco en solución, mas que la concentración total del fármaco en el producto. Un fármaco suspendido se descompone sólo en solución, conforme la fase sólida se disuelve gradualmente, así siempre se mantiene una concentración constante igual a la solubilidad del fármaco; en la fase continua. Normalmente la degradación en una suspensión sigue una cinética de orden cero, con una constante de velocidad igual a la solubilidad del fármaco; en otras palabras, al disminuir la solubilidad del fármaco en el vehículo disminuye también la degradación de éste en suspensión. La mejora en la estabilidad se puede obtener con un intervalo de valores de pH donde el fármaco sea menos soluble o reemplazando el fármaco por una sal o derivado más insoluble.^{20, 22, 23}



La predicción de la estabilidad física de suspensiones se basa en la determinación de las relaciones hidrostáticas simples utilizadas para definir la velocidad de sedimentación (Ley de Stokes), la cual supone que las partículas son esféricas, defloculadas y de caída libre, lo cual toma en cuenta las interacciones partícula-partícula o partícula-vehículo. Las suspensiones que exhiben flujo no newtoniano también son difíciles de definir en términos de las expresiones básicas. Además, las suspensiones descritas en términos de una sola partícula representativa no reflejan la influencia de la distribución completa de tamaño de partícula.^{23, 24}

Ahora bien, la estabilidad de las suspensiones frecuentemente está influenciada por la presencia de cargas electrostáticas en las partículas sólidas. La magnitud de estas cargas superficiales es afectada por el pH, y su determinación a veces se complica, ya que pueden existir diferencias en el valor de pH entre la suspensión y el líquido sobrenadante, por lo que se obtienen variantes en la determinación. Cuando las suspensiones son sometidas a temperaturas elevadas se observa un efecto adverso pronunciado sobre la viscosidad de la suspensión, solubilidad de las partículas y distribución de tamaño de partícula.^{20, 21, 25}

1.3.1.4 Validación

La validación dentro del desarrollo farmacéutico contribuye a establecer evidencia documentada, con alto grado de seguridad, de que un proceso específico constantemente producirá un producto que cumpla las especificaciones y atributos de calidad diseñados. La validación es importante ya que se reducen costos, existe una mayor eficiencia, garantiza la calidad del producto; para ello debe contarse con los protocolos correspondientes (métodos analíticos y de proceso), así como la calificación de los equipos empleados.²⁶



1.4 Suspensiones

Un sistema disperso, es un sistema de dos fases en el cual una fase está distribuida como partículas o gotas en una segunda fase continua. Debido a que cada fase puede existir en el estado sólido, líquido o gaseoso, existen nueve posibles combinaciones. Sin embargo, debido a que los gases son miscibles en todas las proporciones, en realidad son ocho combinaciones.^{25, 27}

Una suspensión farmacéutica corresponde a una dispersión de tipo sólido-líquido, en donde la fase dispersa que se denomina también fase discontinua o interna de partículas sólidas, de un intervalo de tamaño específico, está dispersada en una fase denominada continua, externa o medio de dispersión (por medio de un agente o una combinación particular de agentes suspensores), que por lo general es un líquido o un semisólido.

Todas las dispersiones se clasifican en tres grupos sobre la base del tamaño de las partículas dispersadas.

- a) Dispersiones coloidales en las cuales el tamaño de las partículas dispersadas es de aproximadamente 0.01 a 0.5 μm .
- b) Dispersiones moleculares.
- c) Dispersiones burdas, en las cuales el tamaño de las partículas excede de 0.5 μm . Las suspensiones sólido-líquido y las emulsiones líquido-líquido caen dentro de esta categoría.^{25, 27}

El límite superior de tamaño para las partículas sólidas suspendibles es de aproximadamente de 50-75 μm .^{24, 25}

De esta forma, una suspensión farmacéutica, puede ser definida como una dispersión burda que contiene material insoluble finamente dividido en un medio líquido se administra por vía oral, se inyecta por vía intramuscular o subcutánea, se aplica a la piel o se usa oftálmicamente.²⁷



1.4.1 TIPOS DE SUSPENSIONES FARMACÉUTICAS

Siendo que una suspensión es la preparación de un principio activo insoluble finamente dividido disperso en un vehículo líquido, ésta suele dividirse en tres tipos:

- Inyectables (parenterales).
- De aplicación externa (lociones tópicas).
- Orales.²⁸

1.4.1.1 Suspensiones Inyectables

Estas suspensiones son diseñadas para administrarse por vía intramuscular, intradérmica, intrarticular o subcutánea, por lo que deben ser estériles. Los sólidos contenidos usualmente son de 0.5 % a 5.0% y el tamaño de partícula es menor de 5 μm , la viscosidad es suficientemente baja para facilitar su inyección. Los vehículos más comunes son soluciones de cloruro de sodio ó aceites vegetales (en el caso de oftálmicos son preparados de forma estéril y los vehículos empleados son isotónicos y de composición acuosa).²⁵

1.4.1.2 Suspensiones de Aplicación Externa

A esta clase de suspensiones también se les conoce como lociones tópicas. Son preparaciones líquidas que contienen partículas sólidas dispersadas en un vehículo líquido destinadas para aplicarlas sobre la piel. Proporcionan seguridad debido a su poca toxicidad sobre la piel. La acción protectora y las propiedades cosméticas de las lociones tópicas usualmente requieren de altas concentraciones de la fase dispersa, aproximadamente del 20% de exceso.^{25, 28}



1.4.1.3 Suspensiones Orales

Las suspensiones orales constituyen la fracción más grande de las suspensiones farmacéuticas. Aquí, él o los principios activos están finamente divididos y dispersados a través de un medio líquido; las partículas sólidas se encuentran entre el 0.5 % y el 40 % de la fórmula total. Esta clase es muy efectiva farmacológicamente como consecuencia de numerosos factores, uno de ellos es debido al tamaño de partícula empleado que le provee una mayor biodisponibilidad, la cual se ve aumentada en proporción inversa a la disminución del tamaño. Así mismo son más aceptadas por pacientes pediátricos y geriátricos en comparación de otras formas farmacéuticas.^{24, 29}

1.4.2 EXCIPIENTES EMPLEADOS EN LAS SUSPENSIONES

Durante la preparación de una suspensión se requiere cierto número de componentes, unos para mantener las partículas en suspensión, mientras otros son solamente parte del vehículo. Estos componentes pueden clasificarse como sigue:^{24, 25, 30}

- Principio activo
- Agente Humectante
- Agente suspensor
- Agente conservador
- Edulcorante
- Sistema amortiguador
- Sabor
- Color
- Vehículo



1.4.2.1 Principio Activo

Es el componente principal en la suspensión, ya que su función es llevar a cabo el efecto terapéutico. Las propiedades del principio activo que se deben de considerar para proponer una formulación son: Dosis, estabilidad, polimorfismo, compatibilidad, sistema cristalino y tamaño de partícula. El diámetro de las partículas sólidas deberá estar comprendido en un intervalo entre 50 a 75 μm . Los métodos más comunes empleados para la reducción del tamaño de partícula son: molienda seca (uso de molinos como el de rodillo, de bolas, universal y de martillos; o el molino de energía fluida), secado por spray, micropulverización y pulverizar con fluido de energía, de las cuales las dos últimas son consideradas estándares de la industria farmacéutica.^{24, 25, 31}

1.4.2.2 Agente Humectante

Los agentes humectantes son sustancias que modifican las características hidrófobas de las partículas de manera que disminuye la tensión interfacial y el ángulo de contacto del sólido en el vehículo, favoreciendo la dispersión del mismo y evitando la flotación del principio activo. El uso de agentes humectantes puede retardar el crecimiento de cristales; sin embargo hay que tener cuidado con las concentraciones adicionadas, ya que con concentraciones menores de 0.05% puede no lograrse una completa humectación, mientras que con concentraciones mayores de 5% se pueden solubilizar las partículas ultrafinas y conducir eventualmente a cambios en la distribución de tamaño de partícula y crecimiento de cristales.

Las características que deben de considerarse dentro de la elección de un agente humectante son:



1. Valor de H.L.B. (Balance hidrofílico-lipofílico): 6-9 para un agente humectante.
2. Solubilidad del principio activo en el agente humectante.

Durante la formulación debe de usarse el mínimo de agente humectante necesario para producir la dispersión adecuada de las partículas, cantidades excesivas pueden producir espuma o dar sabor u olor indeseables al producto e invariablemente producir una defloculación de las partículas que se encuentran dispersas. Una solución concentrada del agente humectante en el vehículo puede usarse para preparar una suspensión del polvo que se diluye con la cantidad necesaria de vehículo a veces puede usarse alcohol y glicerina en las etapas iniciales para dispersar las partículas, permitiendo así que el vehículo penetre en la masa del polvo. Algunos humectantes pueden ser la glicerina, propilenglicol, polisorbato, tween 60 y 80.^{24, 25, 27}

1.4.2.3 Agente Suspensor

Los agentes suspensores retardan la sedimentación de las partículas suspendidas ya que proveen viscosidad de tal manera que los flóculos y las partículas se mantengan en suspensión con las características de que se permitan agitar y verter fácilmente. Estos agentes producen un vehículo estructurado, es decir, forman una red mecánica donde atrapan a las partículas, formando una película resistente y no modificando la densidad de la suspensión. La elección del agente depende de su habilidad como suspensor en el sistema, compatibilidad química con todos los componentes, el efecto del intervalo de pH sobre el fármaco, longitud del tiempo de hidratación, apariencia, reproducibilidad de lote a lote y costo. Algunos de ellos son las arcillas, gomas naturales, gomas sintéticas, y derivados de celulosa.^{24, 25}



Derivados de la celulosa.

Dentro de este grupo los agentes son subdivididos en celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa y propilcelulosa. Los derivados de la celulosa son semisintéticos y tienen buena reproducibilidad de lote a lote. Con excepción de la carboximetilcelulosa de sodio, estos son agentes no iónicos y por lo tanto son compatibles con la mayoría de los ingredientes. Estos agentes exhiben usualmente flujo pseudoplástico, sin embargo, la celulosa microcristalina es insoluble en agua y produce dispersiones que exhiben flujo plástico.²⁵

Arcillas.

Son silicatos de aluminio y/o magnesio los cuales en agua se hidratan para posteriormente formar dispersiones coloidales viscosas. Exhiben tixotropía y son tan útiles para estabilizar una suspensión. Estos agentes deberán ser dispersados en agua con alta velocidad de corte para dispersión óptima e hidratación. Son más estables entre pH 9 y 11. La atapulgita, bentonita y silicato de magnesio-aluminio en concentraciones de 0.1 al 1 % son utilizados como agentes floculantes para ayudar a la suspensión de muchos fármacos en solución de sorbitol y jarabe.²⁵

Gomas naturales.

En esta clase se encuentran la goma xantana, acacia, tragacanto, y la pectina. La goma xantana es un polisacárido producido por fermentación microbiana, presenta uniformidad de lote a lote y pocos problemas de contaminación microbiana, la goma xantana tiene un comportamiento pseudoplástico y un alto valor de rendimiento. Otra propiedad de la goma xantana, es que su viscosidad es independiente de la temperatura y el pH.^{25, 32}

Gomas Sintéticas: Carbopoles

Los Carbopoles son polímeros de ácido acrílico de muy alto peso molecular, que están químicamente entrecruzados con los alcoholes



polialquénlicos o con glicol divinilo. Los polímeros Carbopol son polvos floculados de partículas primarias de un diámetro promedio de 0.2 micrones. Los polímeros entrecruzados no se disuelven en agua, sino que forman dispersiones coloidales de gel. Carbopol 934P NF (grado oral) es entrecruzado con alisacarosa, y es polimerizado en benceno. Carbopol 974P NF (grado oral) y Carbopol 971P NF (grado oral) son entrecruzados con alipentaeritrol y polimerizados en acetato de etilo.

Los Carbopoles se utilizan en las suspensiones orales para hacerlas más espesas, para modificar las características de flujo, para suspender ingredientes insolubles y para proporcionar bioadhesión. Estos polímeros proporcionan una habilidad excelente para suspender ingredientes insolubles, y eliminan el problema de la sedimentación, incluso cuando son utilizados a muy bajos niveles. Los Carbopoles se hinchan cuando son hidratados y neutralizados, formando una dispersión coloidal. Los ingredientes insolubles en las suspensiones son entonces atrapados permanentemente en los espacios intersticiales entre las partículas del hidrogel.³³

1.4.2.4 Agente Conservador

Los agentes conservadores son sustancias que evitan que la suspensión sufra un ataque microbiológico, no sólo en términos de su efecto sobre la estabilidad química de los ingredientes sino también sobre la estabilidad física del sistema. Esto con la finalidad que durante todo el tiempo de vida útil del producto no presente una contaminación ya sea por hongos, bacterias y/o levaduras, manteniendo así la integridad física de la suspensión.

Los edulcorantes, los surfactantes no iónicos, y los agentes suspensores tales como arcillas, gelatina, lecitina, gomas naturales y derivados de la celulosa,



son particularmente susceptibles al crecimiento microbiano. El uso de conservadores catiónicos como cloruro de benzalconio, es usualmente contraindicado, debido a que los agentes catiónicos pueden ser inactivados por componentes de la formulación o pueden alterar la carga de las partículas suspendidas. Una suspensión oral o tópica bien preservada no tiene que ser estéril para prevenir el crecimiento de microorganismos. El uso de pequeñas cantidades de propilenglicol (5-15%), edetato disódico (cerca de 0.1%) o una disminución del pH, han sido utilizados para incrementar la eficacia de los conservadores sin afectar adversamente la estabilidad de las suspensiones farmacéuticas.^{24, 25}

Un conservador debe tener las siguientes características:

1. Debe ser efectivo contra un amplio espectro de microorganismos.
2. Debe tener estabilidad física, química y microbiológica, durante el período de vida del producto.
3. No debe ser tóxico, no producir reacciones de sensibilización, solubilidad adecuada, compatible con los componentes de la formulación, y aceptable respecto a las características de sabor y olor en las concentraciones utilizadas.

Los conservadores más comunes son los derivados de parabenos, que son efectivos contra bacterias y hongos en bajas concentraciones, son incoloros e inodoros, no son irritantes parenteralmente, tienen baja toxicidad, son estables, son activos sobre un amplio rango de pH y temperatura, no son volátiles.

Como una regla, la actividad antimicrobiana es incrementada por la combinación de los parabenos o por la adición de propilenglicol (2-5%). Los ésteres metil y propil del ácido p-hidróxibenzóico son los más utilizados en combinación para ampliar el espectro antimicrobiano. Una combinación usada frecuentemente es de 0.18% de metilparabeno y 0.02% de propilparabeno.



Las propiedades antimicrobianas del metilparabeno y del propilparabeno se reducen en la presencia de surfactantes no iónicos, una reducción que puede ser de magnitud considerable.^{34, 35}

1.4.2.5 Edulcorante

Los Edulcorantes y/o endulzantes son incluidos para producir un medicamento más agradable. En las suspensiones orales se utiliza un agente edulcorante ya sea para enmascarar sabores desagradables, para darle un sabor dulce y en ocasiones por cuestiones de estética. El uso de edulcorantes viscosos como el sorbitol solución o el jarabe pueden ser utilizados para impartir viscosidad o retardar la sedimentación. Estos agentes incluyen el manitol, fructosa, aspartame, sacarina sódica, azúcar.^{24, 25}

1.4.2.6 Sistema Amortiguador

Los agentes amortiguadores, son sustancias que mantienen el valor de pH en un rango determinado.

Una suspensión farmacéutica formulada debe exhibir una estabilidad física sobre un amplio intervalo de pH; si se requiere de un valor específico para suministrar una estabilidad óptima y/o minimizar la solubilidad en el vehículo, el sistema puede mantenerse a este valor deseado de pH por el uso de un amortiguador adecuado. Sin embargo, debe evitarse el uso indiscriminado de sales y amortiguadores ya que pequeños cambios en la concentración de electrolitos pueden alterar drásticamente la carga superficial de las partículas suspendidas, afectando a su vez la naturaleza y estabilidad de la suspensión.^{24, 25}



1.4.2.7 Sabor

Con frecuencia se tienen fármacos con desagradable sabor, y para disminuir o enmascarar el sabor se emplean sustancias saborizantes que mesuran el sabor desagradable dándole de esta forma a la suspensión una mayor aceptación por los pacientes. Existe una amplia gama de saborizantes, estos pueden ser el sabor cereza, naranja, piña, plátano, limón, menta, mango, etc.^{24, 25}

1.4.2.8 Color

Los colorantes son cationes o aniones que, en algunos casos, suelen presentar incompatibilidad con los demás componentes de la formulación, por ejemplo D&C amarillo No.10 interactúa con los compuestos de amonio cuaternario tales como surfactantes.²⁵

En la mayoría de los casos el color se usa para conferirle una mejor apariencia estética y elegancia, provocando que sea de mejor aceptación visual por el paciente. En algunas ocasiones los colorantes son empleados para distinguir durante la fabricación de las suspensiones y en escasas veces para proteger el principio activo. Estos pueden ser: rojo No. 3 y 40, amarillo No. 5, Azul No. 2, etc.^{24, 25}

1.4.2.9 Vehículo

El vehículo es el agua o puede consistir de un jarabe simple, solución de sorbitol o dispersiones de goma de alta viscosidad con endulzantes artificiales, puesto que la sensación en la cavidad bucal junto con la seguridad de los ingredientes, son criterios de formulación.^{24, 25}



1.4.3 CARACTERÍSTICAS DE UNA SUSPENSIÓN

Una suspensión farmacéutica de fórmula correcta debe satisfacer ciertos criterios tales como: ^{24, 25, 27, 30}

- El fármaco suspendido no debe sedimentarse rápidamente, y tiene que contar con una de las siguientes formas:
 - a) El material insoluble sedimenta pero es fácil resuspenderlo por agitación, es decir, existe separación de las fases pero sin formarse una pasta dura de las partículas sólidas (efecto de apelmazamiento o Caking). Con lo cual se mantiene una dosis uniforme para su administración.
 - b) El material insoluble es mantenido en suspensión con muy poca o escasa separación de fases.
- Las partículas dispersadas deben tener un tamaño tal que no sedimenten rápidamente en el recipiente.
- La viscosidad de la suspensión debe ser tal que el preparado fluya con facilidad del contenedor, esto con fines de dosificación.
- La suspensión debe ser física y químicamente estable en la vida media del producto.
- Debe ser de sabor, color y olor agradable.
- Debe tener opacidad.
- No debe presentar cristalización o crecimiento de cristales, los cuales pueden provocar caking.
- No debe presentar degradación física o química por el tiempo de vida de anaquel del producto.
- No debe presentar crecimiento microbiano.



1.4.4 VENTAJAS DE UNA SUSPENSIÓN

Las suspensiones ofrecen una variedad de ventajas en comparación a otras formas farmacéuticas, algunas de ellas se mencionan a continuación.^{24, 25, 27, 30}

- Suelen ser más aceptadas en pacientes pediátricos y geriátricos, por su fácil administración.
- Son generalmente administradas a personas con problemas de deglución.
- En numerosas ocasiones el uso de suspensiones enmascara el sabor desagradable de ciertos fármacos.
- Los fármacos formulados en suspensiones son más biodisponibles comparados con las tabletas y cápsulas.
- Las suspensiones acuosas son útiles como forma farmacéutica para administrar principios activos insolubles o poco solubles.

1.4.5 DESVENTAJAS DE UNA SUSPENSIÓN

Entre las desventajas que presentan las suspensiones orales se encuentran las siguientes:^{24, 27, 30}

- Dosis múltiples.
- Dosis inexactas.
- Generalmente son administradas más de una ocasión durante el día.
- No se pueden administrar a pacientes inconscientes.
- En ocasiones son difíciles de redispersar.
- Más inestables termodinámicamente que los sólidos.



1.4.6 ASPECTOS FÍSICOQUÍMICOS A CONSIDERAR EN LA FORMULACIÓN DE SUSPENSIONES.

Con el fin de obtener una suspensión satisfactoria, hay que conocer el comportamiento de las partículas sólidas en el vehículo, ya que una suspensión estable depende de la dispersión apropiada del principio activo. Por lo que se tiene que examinar y evaluar las propiedades y comportamiento de la sustancia activa.

1.4.6.1 Tamaño de Partícula

Una de las consideraciones más importantes en la formulación es el tamaño de la partícula, ya que es una propiedad que tiene influencia sobre la estabilidad física, apariencia, velocidad de sedimentación, solubilidad del fármaco, resuspendibilidad y biodisponibilidad.^{24, 25}

Cuando se reduce el tamaño de un sólido, los poros entre las partículas se vuelven más pequeños y por tanto el área superficial se hace más accesible a la penetración de líquido; produciendo velocidades de sedimentación lentas y uniformes. Para la disminución del tamaño se emplean métodos como la micropulverización o molido por energía fluida. Para determinar el tamaño de partícula existen algunos métodos, entre los cuales se pueden mencionar el tamizado, microscopía y centrifugación (sedimentación), el más empleado es el tamizado por ser un método rápido, sencillo y relativamente económico en comparación con los demás.^{23, 25}

Ahora bien, las pequeñas desviaciones de la forma de la partícula y la uniformidad de tamaño tienen solo efectos menores sobre la densidad de empaquetamiento (que es la razón entre la masa y el volumen del sedimento) de



las suspensiones. Y el crecimiento de las partículas en suspensión puede darse por un cambio polimórfico o cuando las formas amorfas de un fármaco tienen una mayor solubilidad que la forma cristalina; también hay crecimiento cristalino debido a las fluctuaciones de temperatura durante el almacenamiento o cuando son sometidas a ciclado térmico.^{23, 36}

1.4.6.2 Viscosidad

La viscosidad en una suspensión está afectada por la estabilidad de las partículas dispersadas, el cambio de las propiedades de flujo de la suspensión cuando es agitada. La Ley de Stokes muestra que la viscosidad del medio de dispersión es inversamente proporcional a la velocidad de sedimentación de las partículas. Un incremento en la viscosidad produce una sedimentación lenta y un aumento en la estabilidad física. Para incrementar la viscosidad se adiciona un agente suspensor.^{25, 36}

Las suspensiones responden de diferente forma cuando se aplica una fuerza, comportándose como fluidos no newtonianos. Cuando en una suspensión se le aplica una fuerza, las partículas tienden a aglomerarse o unirse, son tan concentradas que puentes continuos de partículas se extienden por toda la suspensión formando redes tridimensionales. Este comportamiento plástico o de Bingham es una característica importante ya que se requiere un esfuerzo de corte mínimo para que fluya libremente y el arreglo es mínimo en el sistema. Esta fuerza necesaria es referida como valor de rendimiento.^{25, 27}

El flujo pseudoplástico es muy común en las suspensiones. En este caso, el valor de rendimiento puede no existir, pero hay una aparente disminución en la viscosidad cuando la velocidad de corte aumenta. Esto se observa en dispersiones con polímeros de alto peso molecular, como los hidrocoloide.²⁵



El flujo dilatante es poco común y puede ser ocasionalmente observado en dispersiones defloculadas con alta concentración de sólido. Aquí la viscosidad aparente es directamente proporcional a la velocidad de corte. Esto es cuando las partículas no tienden a agregarse o unirse, siempre que la cantidad de líquido presente no sea mucho mayor que la necesaria para llenar los espacios vacíos entre las partículas; si se agita lentamente hay el líquido suficiente para permitir el deslizamiento de las partículas y por tanto la viscosidad es baja; cuando se agita con rapidez las partículas chocan, se bloquean y se agrupan en vez de deslizarse, los sólidos suspendidos parecen estar expandidos o dilatados.^{25, 27}

Otro sistema reológico es el fluido tixotrópico que es una transición gel-sol isotérmica, reversible y dependiente del tiempo; estos sistemas exhiben un flujo rápido a velocidades de corte relativamente altas, pero cuando el esfuerzo de corte desaparece el sistema se reforma lentamente para convertirse en un vehículo estructurado. Esta propiedad resulta de la ruptura y reconstitución de flóculos bajo tensión. Después de la agitación existe una pequeña sedimentación de la partícula hasta que el sistema desarrolla un suficiente valor de rendimiento. La principal ventaja de tixotropía es la facilidad de administrar después de agitar y una alta viscosidad durante el reposo que impide la sedimentación; siendo así el comportamiento reológico ideal en una suspensión oral.²⁵

1.4.6.3 Humectación

Un paso importante en la preparación de suspensiones es la dispersión inicial del fármaco en el vehículo. Algunos sólidos son humectados fácilmente por los líquidos, mientras que otros no. El grado de humectación depende de la afinidad de los fármacos por el agua, y de ahí que existan sólidos hidrofílicos e hidrofóbicos. La mayoría de los fármacos pertenecen a esta última categoría y por tanto son difíciles de suspender y frecuentemente flotan en la superficie del



agua y de líquidos polares debido al aire atrapado y a la pobre humectación. Las sustancias hidrofílicas son fácilmente humectadas por el agua o por un medio acuoso; las sustancias hidrofóbicas son humectadas con líquidos orgánicos o polares.^{23, 24, 36}

Cuando se prepara una suspensión el activo debe ser primeramente suspendido separadamente en partículas finamente divididas, el líquido empleado como humectante debe desplazar el aire de la superficie del sólido, adhiriéndose hacia este.²³

La humectación de un sólido puede observarse por el ángulo de contacto del sólido con la superficie del líquido. Cuando el ángulo de contacto entre el líquido y el sólido es de 0°, significa que hay una humectación completa; si se aproxima a 180° la humectación es incompleta con el líquido de prueba.^{23, 36}

La velocidad de humectación puede determinarse colocando una cantidad determinada del fármaco sobre la superficie del agente humectante a varias concentraciones y midiendo el tiempo requerido para completar la humectación y sumergir el polvo; básicamente consiste en la cantidad necesaria para humedecer todo el polvo (es un proceso similar a la granulación húmeda de un sólido).²⁵

1.4.6.4 Propiedades Interfaciales de la Partícula

Cuando se consideran las propiedades interfaciales de partículas dispersas debe tenerse en cuenta dos factores, ya que estas son necesarias para la estabilidad termodinámica de las partículas suspendidas, independientemente si la fase dispersa es sólida o líquida. El primero se relaciona con un aumento de la energía libre de la superficie, cuando se reduce



el tamaño de las partículas y aumenta su superficie específica. El segundo es la presencia de una energía eléctrica sobre la superficie de las partículas dispersas.²⁷

1.4.6.4.1 Energía libre superficial

Cuando materiales sólidos y líquidos disminuyen su tamaño tienden a aglomerarse o adherirse entre sí. Esta agregación puede suceder tanto en aire como en medio líquido, es un intento de las partículas de reducir el exceso de energía libre superficial del sistema. El aumento de energía libre se relaciona con el aumento de superficie que se produce cuando disminuye el tamaño promedio de la partícula y puede expresarse como:

$$\Delta F = \gamma \Delta A$$

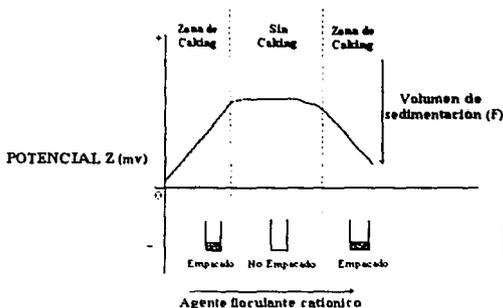
Donde ΔF es el aumento de energía libre superficial en ergios, ΔA es el aumento de superficie en cm^2 y γ es la tensión interfacial en dinas/cm entre la partícula dispersada y el medio de dispersión. Cuanto más pequeño sea ΔF más termodinámicamente estable será la suspensión de partículas. A menudo se reduce ΔF agregando un agente humectante adsorbido a la interfase entre la partícula y el vehículo, reduciendo así la tensión interfacial. Lamentablemente, aunque las partículas permanecen dispersas o defloculadas y sedimentan con relativa lentitud, pueden formar una pasta dura en el fondo del recipiente, donde se depositan finalmente. Este sedimento puede ser muy difícil de redispersar y cuando se administra el producto al paciente puede producir errores de dosis.³⁷



1.4.6.4.2 Potencial de superficie

El potencial zeta, es una indicación mensurable del potencial existente en la superficie de la partícula. Representa la carga total efectiva sobre la superficie de la partícula o el potencial a través de la capa difusa de contraiones que rodea la partícula. Puede calcularse por mediciones microelectroforéticas de movilidad de las partículas cargadas en un campo eléctrico. Cuando es relativamente alto (25 mv o más) las fuerzas de repulsión entre dos partículas son mayores que las fuerzas de atracción de London. Por lo tanto, las partículas se dispersan y se dice que están defloculadas.³⁶

La adición de un ion adsorbido cuya carga es de signo contrario a la carga de la partícula reduce progresivamente el potencial Z (figura No. 3). Aumentando la concentración del ion añadido, las fuerzas eléctricas de repulsión disminuyen lo suficiente para que predominen las fuerzas de atracción. En estas condiciones las partículas pueden acercarse más y formar agregados no compactos llamados floculos o copos. Se dice que este sistema esta floculado. La adición continua del agente floculante puede revertir el proceso mencionado, si el potencial zeta aumenta lo suficiente en la dirección opuesta.^{27, 36, 37, 38}



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura No. 3 Relación entre Potencial Z, caking y volumen de sedimentación cuando un agente floculante se agrega a una suspensión de partículas cargadas negativamente.

Fuente: Ref. 36.



1.4.6.5 Sedimentación

1.4.6.5.1 Índice o Velocidad de sedimentación.

Con el fin de proveer una adecuada y uniforme dosis de fármaco, es necesario el control de la sedimentación de las partículas. La velocidad a la cual sedimentan las partículas en una suspensión tiene relación con su tamaño, densidad de la partícula y del medio, y con la viscosidad del medio de dispersión. El efecto Browniano puede ejercer un efecto significativo lo mismo que la ausencia o presencia de floculación del sistema.^{25, 27}

La velocidad de sedimentación de una colección uniforme de partículas esféricas está dada por la Ley de Stokes que se describe de la siguiente manera: Cuando un fármaco sedimenta como consecuencia de una distribución no uniforme del tamaño de partícula, por la diferencia de densidades de la fase dispersa, del medio y de la viscosidad del medio dispersante; es decir, que la velocidad de sedimentación es directamente proporcional al diámetro de la partícula. Este comportamiento se muestra en la siguiente ecuación:²⁵

$$V = [d^2 (\delta_1 - \delta_2) g] / 18\eta$$

Donde:

V = velocidad de sedimentación de las partículas (cm/seg)

d = diámetro de la partícula (cm)

δ_1 = densidad de la partícula (g/mL)

δ_2 = densidad del medio de dispersión (g/mL)

g = aceleración de la gravedad (980.7 cmseg²)

η = viscosidad del medio de dispersión (poise:cps)



La ley de Stokes solo se cumple si el movimiento hacia abajo de las partículas no es suficientemente rápido para causar turbulencia. La ecuación de la ley de Stokes, suministra los factores que pueden influir en la velocidad de sedimentación: la cual disminuye junto con el tamaño de las partículas siempre que éstas se mantengan en estado defloculado.

El índice de sedimentación es función inversa de la viscosidad del medio de dispersión, pero una viscosidad excesiva es indeseable. Según la ley de Stokes el índice de sedimentación es menor si es posible reducir la diferencia entre las densidades (δ_1 y δ_2) de las partículas dispersas y de la fase continua. Esto casi es imposible en la práctica.²⁷

1.4.6.5.2 Volumen de Sedimentación

El volumen de sedimentación, F , es la relación que existe entre el volumen sedimentado V_u y el volumen total de la suspensión, V_o .

$$F = V_u / V_o$$

Cuando aumenta el volumen de suspensión que aparece ocupado por el sedimento, también aumenta el valor de F , que normalmente es de 0 a 1. En el sistema donde F es igual a 0.75, el 75 % del volumen total en el recipiente está aparentemente ocupado por los flóculos porosos que forman el sedimento. Esto se observa en el figura No 4. En una suspensión determinada es posible hacer que F se acerque más a la unidad, el producto se hace más aceptable porque el volumen de sobrenadante (considerado antiestético) se reduce progresivamente.

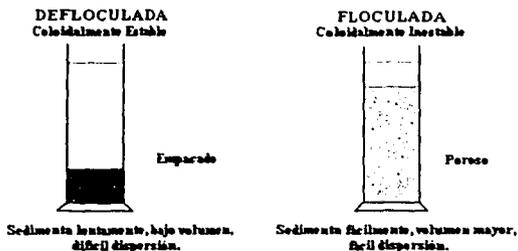


Figura No. 4 Volumen de sedimentación; características de suspensiones floculadas y defloculadas.

Fuente: Ref. 23.

Cuando F es igual a 1 no hay sedimento visible aunque el sistema está floculado. Esta es la suspensión ideal porque en estas condiciones no hay sedimento ni "caking" (se conoce como un caking al fenómeno de agregación de las partículas que se depositan en el fondo originando una redispersión difícil y en algunas ocasiones imposibles), y la suspensión tiene un aspecto estético, por que no presenta un sobrenadante visible.^{25, 27, 36}

1.4.6.6 Floculación

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las suspensiones pueden formarse por sistemas floculados, donde se forman agregados no compactos llamados floculos o copos, esta agregación se debe a puentes químicos. Estos floculos se sedimentan y el sedimento producido es poco denso, por lo que es fácil de redispersar. En la tabla No. 4 se muestran las propiedades floculadas y no floculadas. Para obtener una floculación apropiada generalmente se hace uso de agentes suspensores, coloides protectores, agentes humectantes y electrolitos.¹⁷



Ventajas de obtener un floculo estable:

Los agregados tienden a romperse fácilmente bajo la aplicación de pequeñas cantidades de esfuerzo de corte, tales como la agitación suave de una botella o frasco vial, o por el flujo a través de un pequeño orificio, y reformar una extensa red de partículas después de que se remueve la fuerza. Por lo tanto, la floculación imparte una estructura a la suspensión virtualmente sin incremento en la viscosidad. En un sistema floculado, el floculo sedimentará rápidamente, con un volumen de sedimentación alto y puede suspenderse fácilmente incluso después de almacenarse por largos periodos (Ver figura No. 4).¹⁷

Tabla No. 4 Propiedades relativas de las partículas Floculadas y Defloculadas en suspensión.

FLOCULADAS	DEFLOCULADAS
Las partículas forman agregados no compactos, llamados floculos.	Las partículas existen en suspensión como entidades separadas.
El sedimento se forma rápidamente.	La sedimentación es lenta.
La velocidad de sedimentación es alta, porque cada partícula sedimenta en floculos que son grupos de partículas.	La velocidad de sedimentación es baja, porque cada partícula sedimenta individualmente y su tamaño es mínimo.
El sedimento es poco compacto y tiene estructura de andamio o tablado. Las partículas no se unen firmemente ni se forma una pasta dura y densa. El sedimento es fácil de redispersar volviendo a formar la suspensión original.	El sedimento se hace muy compacto debido al peso de las capas superiores de material sedimentado. Las fuerzas de repulsión entre las partículas son vencidas y se forma una pasta dura difícil o imposible de volver a dispersar.
La suspensión tiene un aspecto desagradable debido a la rápida sedimentación y a la presencia de una región sobrenadante clara.	Las suspensiones tienen buena apariencia debido a que el material se encuentra suspendido por un periodo de tiempo relativo. El sobrenadante también sigue turbio incluso cuando hay sedimento visible.

Fuente: Ref. 25.



1.4.6.6.1 Grado de floculación

Es un parámetro que relaciona el volumen de sedimentación de una suspensión floculada, con el volumen de sedimentación de la misma suspensión cuando está defloculada. Se expresa así:

$$B = F/F_1$$

Donde:

B: Es el grado de floculación.

F: Es el volumen de sedimentación de la suspensión floculada.

F₁: Es el volumen de sedimentación de la misma suspensión, cuando está defloculada.

El grado de floculación es una expresión del volumen mayor de sedimento resultante de la floculación. Por ejemplo, si B tiene un valor de 5, esto significa que el sistema floculado es 5 veces mayor que en el estado defloculado. Los flóculos son muy porosos y existe la estructura conveniente de tipo andamio o tablado. Si una segunda formulación floculada da un valor B de 6.5, es evidente que debe preferirse esta última suspensión, si lo que se desea es producir la mayor floculación posible. Al disminuir el grado de floculación del sistema, B se acerca a la unidad, que es el valor mínimo teórico.^{32, 37}

1.4.7 MÉTODO DE FABRICACIÓN DE SUSPENSIONES

1.4.7.1 Métodos Alternativos de Formulación de Suspensiones

La formulación de una suspensión que posee estabilidad física óptima depende de que las partículas en suspensión deban flocularse o permanecer defloculadas. Uno de los métodos, utiliza un vehículo estructurado para conservar las partículas en suspensión otro depende de la floculación controlada



como medio de impedir la formación de pastas. Un tercer método, que combina los otros dos da un producto de estabilidad óptima.^{24, 25, 27}

1.4.7.1.1 Vehículos estructurados

Son generalmente soluciones acuosas de materiales poliméricos como los hidrocoloides, que tienen en general carga negativa en solución acuosa. Son ejemplos típicos: metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acacia, bentonita y carbopol.

La concentración empleada depende de la consistencia deseada para la suspensión y ésta depende a su vez del tamaño y la densidad de partículas suspendidas. Los productos mencionados funcionan como agentes suspensores que imparten viscosidad y como tales reducen la velocidad de sedimentación de las partículas dispersas, conforme a la Ley de Stokes, aunque esta última sólo se aplica estrictamente a los líquidos newtonianos, cosa que no son la mayoría los agentes suspensores usados en la práctica.

Idealmente los agentes suspensores forman sistemas pseudoplásticos o plásticos sometidos a aclaración por rozamiento. Cierta grado de tixotropía también es deseable. Los materiales no newtonianos de este tipo se prefieren a los sistemas newtonianos, por que si las partículas sedimentan finalmente en el fondo del recipiente su redispersión es facilitada cuando el vehículo se aclara al agitarlo. Cuando se deja de agitar su vehículo recupera su consistencia original y las partículas redispersadas quedan suspendidas. Este proceso de redispersión facilitada por un vehículo de aclaración por rozamiento presupone que las partículas defloculadas todavía no han formado una pasta o torta. Si la sedimentación y la compactación han llegado a un punto de empastamiento considerable, la redispersión es casi imposible.^{24, 27}



1.4.7.1.2 Floculación controlada

El formulador toma la dispersión defloculada y humectada de partículas y trata de obtener floculación agregando un agente apropiado, casi siempre electrólitos, polímeros o tensoactivos. El objetivo es controlar la floculación agregando la cantidad de agente floculante capaz de producir el máximo volumen de sedimentación.

1.4.7.1.3 Floculación en vehículos estructurados

La formulación ideal para una suspensión, podría darse cuando partículas floculadas se apoyan en un vehículo estructurado. El proceso incluye la dispersión de las partículas y su posterior floculación. Finalmente se agrega un polímero iofílico para formar el vehículo estructurado. Al desarrollar la formulación es necesario asegurarse de la ausencia de cualquier incompatibilidad entre el agente floculante y el polímero usado para el vehículo estructurado. Aquí se introduce una limitación porque prácticamente todos los vehículos estructurados de uso común son coloides hidrófilos de carga negativa. Esto significa que se presenta una incompatibilidad si la carga de las partículas es originalmente negativa. En este caso la floculación requiere la adición de un agente o ión floculador de carga positiva en presencia de este material el agente suspensor cargado negativamente puede coagular. Esta situación no aparece cuando las partículas son de carga positiva, pues el agente floculador negativo que el formulador debe de emplear es compatible con el agente suspensor cargado análogamente.

La preparación en pequeña escala de suspensiones puede ser abordada sin dificultades por el farmacéutico con un mínimo de equipo. Y es probable que pueda ser tan buena como la dispersión inicial de las partículas. Este paso



preliminar debe hacerse de preferencia por trituración en un mortero añadiendo incrementos del agente humectante al polvo. Una vez que las partículas están humectadas, el siguiente paso es decidir cómo habrán de suspenderse.^{24, 27}

1.4.7.2 Procedimiento General para Elaborar una Suspensión

Como se mostró anteriormente, existen tres métodos generales para la preparación de suspensiones, los cuales tienen en común el dispersar las partículas humectadas en el medio para lograr una dispersión uniforme de partículas defloculadas.

El procedimiento general para elaborar una suspensión se describe a continuación:

1. Realizar el procedimiento de fabricación de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura.
2. El fármaco se dispersa, adicionándolo lentamente al agua o sistema que contiene el agente humectante.
3. Mezclar los excipientes que requieren estar en forma de solución. Procurando que la solución no esté muy concentrada, de no ser así puede presentarse precipitación sobre la superficie del vehículo suspensor.
4. Adicionar suficiente agua para facilitar la dispersión e hidratación de los agentes suspensores y coloide protector.
5. Los saborizantes (que se encuentren en aceites) pueden ser incorporados al vehículo de la suspensión si el lote final es procesado por un molino coloidal.
6. Procesar el lote a través de un agitador adecuado.



7. Tomar en cuenta el tipo de conservador, en caso de que requiera un valor de pH determinado, de ser así se debe de ajustar el pH con una solución amortiguadora.
8. Aforar con agua o vehículo que sé este empleando hasta el volumen requerido, mezclando hasta homogeneizar.²⁵

1.4.7.3 Controles Realizados a Suspensiones

Las suspensiones son evaluadas después de su fabricación, como producto terminado y durante su almacenaje (estudio de estabilidad), las pruebas que se realizan son:

- Apariencia, color, sabor, olor
- pH
- Velocidad de sedimentación
- Redispersabilidad
- Viscosidad
- Cuenta microbiana
- Compatibilidad con el envase primario
- Valoración.^{19, 24}

1.4.7.4 Problemas Comunes en la Formulación de Suspensiones

En la tabla No.5 se muestran los problemas más comunes en la formulación de suspensiones, así como sus causas y posibles soluciones.³⁹



Tabla No. 5 Problemas comunes en la Formulación de Suspensiones.

Problema	Causa	Solución
Apelmazamiento o agregación.	Aumento del tamaño de cristales con fusión de cristales hasta formación de aglomeraciones o un cuerpo compacto sólido. Sistema defloculado.	Modificar las características granulométricas. Aumentar la densidad de la suspensión oral y la viscosidad del vehículo. Determinar el potencial zeta.
Biodisponibilidad (deficiente).	Adsorción del principio activo en la superficie del producto arcilloso como agente de suspensión.	Determinar el efecto de intercambio superficial entre el agente de suspensión arcilloso y el medicamento para conocer el intercambio de potencial.
Crecimiento de Cristales.	Polimorfismo	Reducir la tensión interfacial para reducir la energía superficial libre de las partículas.
	Solubilización y precipitación del principio activo.	Verificar la concentración del tensoactivo y cambiar el contenido del vehículo de la suspensión.
	Combinación de cristales del principio activo y entidades amorfas.	Evitar el uso de entidades cristalinas diferentes, así como modificar el procedimiento de precipitación del principio activo.
Defloculación.	Diferencia en tamaño de cristales.	Modificar el tamaño de partícula, o bien homogenizar el tamaño.
	Concentración excesiva de electrolitos; causando un cambio del potencial zeta. Crecimiento de cristales.	Determinar las propiedades del fármaco. Evaluar la concentración del agente tensoactivo, polímeros y electrolitos. Determinar la carga iónica del fármaco, del agente de floculación y del agente de suspensión. Pruebas de floculación controlada.
Flotación de partículas suspendidas del medicamento.	El principio activo hidrófobo no está humedecido suficientemente por el humectante, por la presencia de aire adherido a las partículas.	Emplear un agente humectante hidrófilo adecuado, un agente tensoactivo no iónico para reducir el ángulo de contacto interfacial entre partículas. Añadir un exceso de una substancia macromolecular fuertemente hidrófila.
Redispersabilidad deficiente	Defloculación.	Ver apelmazamiento



Tabla No. 5 Continuación.

Problema	Causa	Solución
Sedimentación.	Cantidad insuficiente del agente de suspensión; el agente tiene escaso rendimiento. Efecto electrolito.	Aumentar a razón de pequeños incrementos la concentración del agente suspensor para mejorar el valor de rendimiento. Aumentar las características tixotrópicas del sistema. Verificar la cantidad de electrolitos y cargas iónicas.
Cambio de color	Reacción del principio activo con los excipientes. Oxidación. El agente suspensor es floculado.	Verificar las propiedades físicas y químicas del principio activo y excipientes. Verificar la estabilidad del colorante y reacciones posibles en el pH empleado. Uso de agente antioxidante. Verificar el contenido de electrolitos.
Variación del pH	Sistema amortiguador insuficiente. Degradación del principio activo, contaminación microbiana.	Potenciar el sistema amortiguador evitando un uso excesivo de sales y amortiguadores. Verificar la estabilidad del principio activo y posibles productos de degradación.

Fuente: Ref. 21.



II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha difundido el empleo de agentes antihelmínticos, debido a la alta incidencia de parasitosis intestinales en nuestro País; según Estadísticas del Sector Salud y Seguridad Social, edición 2001, la morbilidad y mortalidad hospitalaria en establecimientos particulares por diagnóstico de egreso, reportan una morbilidad total de 13, 369 casos de enfermedades infecciosas intestinales, con un total de 32 defunciones en los Estados Unidos Mexicanos.

El Albendazol, un derivado de los carbamatos bencimidazólicos, es considerado un fármaco antihelmíntico de amplio espectro, es efectivo contra las parasitosis provocadas por *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* (oxiuros), *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Taenia solium* (solitaria), *Hymenolepis nana*, *Strongyloides stercoralis*, *Fasciola hepática*, *Onchocerca viverrini*, *C. Sinensis*, larva migrans cutánea y *Giardia lamblia* en niños.⁴

Debido a que las parasitosis intestinales, causadas por helmintos, se presentan tanto en la población adulta como en la infantil, la demanda de medicamentos antihelmínticos ha ido en aumento por lo que, en el presente proyecto, se plantea formular una suspensión oral de Albendazol dadas sus grandes ventajas frente a las formas farmacéuticas sólidas; entre las cuales se pueden mencionar su alta biodisponibilidad, su fácil administración así como su facilidad de deglución.^{3, 4, 5}



Dado que la estabilidad física y química de una suspensión está en función de la no interacción del activo con los excipientes o de los excipientes entre sí y considerando que una suspensión es un sistema heterogéneo que contiene el o los principios activos en suspensión (puesto que son compuestos hidrófobos), la estabilidad física estriba principalmente en la selección adecuada del agente humectante y suspensor (viscosante).

El desarrollo de esta formulación contribuirá a establecer una alternativa más hacia el mercado de medicamentos genéricos, ya que éste actualmente requiere del desarrollo de nuevas formulaciones que puedan estar al alcance y cubrir las necesidades prioritarias de salud en nuestro país.



III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Desarrollar la formulación para una suspensión oral de albendazol que sea química y físicamente estable.

3.2 Objetivos Particulares

- Evaluación farmacopéica de la Materia Prima (Albendazol).
- Desarrollar los estudios de preformulación, mediante la caracterización fisicoquímica del Albendazol.
- Desarrollar la formulación, de acuerdo a los resultados obtenidos en la preformulación.
- Determinar la influencia del agente suspensor y humectante seleccionados en la estabilidad de la formulación propuesta.
- Implementar y validar, con fines de control de calidad, el método analítico para la cuantificación del Albendazol en la Suspensión.
- Evaluación de la influencia de un estudio de ciclaje térmico sobre la estabilidad física de la formulación propuesta.



IV. HIPÓTESIS

Mediante la selección del agente humectante y suspensor idóneos, a través de estudios de preformulación y formulación, se establecerá una suspensión oral de albendazol cuya estabilidad física y química correspondan con las características de una suspensión floculada.



V. METODOLOGÍA

La metodología general que se siguió durante el desarrollo del presente proyecto se muestra en la figura No.5.

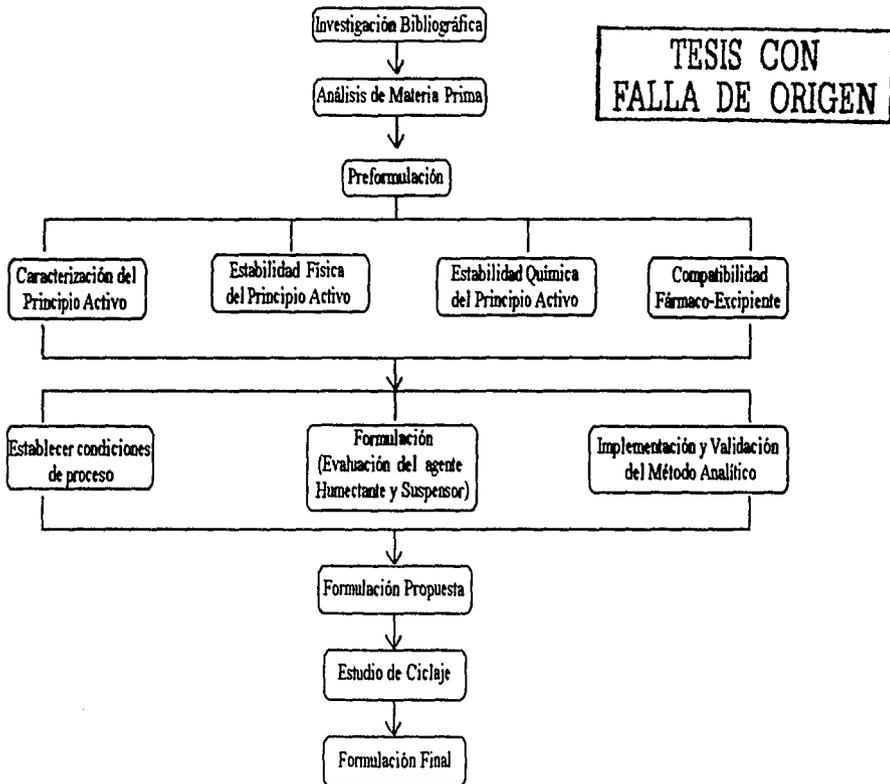


Figura No. 5 Diagrama de flujo de la Metodología General.



5.1 Material

Agitador magnético
Algodón
Anillo de metal
Cilindro de acero inoxidable
Crisoles marca Pyrex
Embudo de acero inoxidable
Espátulas
Papel filtro
Papel Glastinne
Papel parafilm
Par de celdas para espectrofotómetro de 1cm
Pinzas para bureta
Pinzas para sujetar crisol
Soporte universal
Tamices con número de malla 30, 40, 60, 80, 100 y 120
Vasos de acero inoxidable con capacidad de 1 y 2L

5.1.1 MATERIAL DE VIDRIO:

Agitadores de vidrio
Bureta graduada con capacidad de 25mL marca Pyrex
Cámaras de elución
Desecador
Frascos viales transparentes con tapón de goma (10mL)
Matraces aforados con capacidad de 50, 100 y 250mL marca Pyrex
Pesafiltros de forma baja marca Pyrex
Pipetas graduadas con capacidad de 0.1, 1 y 2mL marca Pyrex
Pipeta volumétrica con capacidad de 1mL marca Pyrex
Portaobjetos marca Corning
Probetas graduadas con capacidad de 25 y 50mL marca Pyrex
Termómetro con rango de temperatura de -10 a 150°C
Tubos capilares
Tubos de ensayo marca Pyrex
Vasos de precipitado con capacidad de 50, 100, 250 y 400mL marca Pyrex



5.1.2 REACTIVOS SÓLIDOS:

Bifalato de potasio (grado analítico) J.T. Baker Inc.
Hidróxido de sodio (grado analítico) Merck Lote: 001437.
Sílica gel 60 GF₂₅₄ (para cromatografía en capa fina) Merck Lote:
TA178230640.
Sílica gel (como agente desecante) J.T. Baker Inc.

5.1.3 REACTIVOS LÍQUIDOS:

Agua destilada
Acetato de etilo (grado analítico) J.T. Baker Inc.
Acetona (grado analítico) J.T. Baker Inc.
Ácido acético glacial (grado analítico) J.T. Baker Inc.
Ácido clorhídrico (grado analítico) J.T. Baker Inc. Lote: K37457.
Ácido perclórico (grado analítico) J.T. Baker Inc.
Ácido sulfúrico concentrado (grado analítico) J.T. Baker Inc. Lote: 45284.
Alcohol etílico (grado analítico) Merck.
Alcohol metílico (grado analítico) Merck.
Anhídrido acético (grado analítico) J.T. Baker Inc.
Cloroformo (grado analítico) Merck.
Éter etílico (grado analítico) J.T. Baker Inc.
Peróxido de Hidrógeno J.T. Baker Inc. Lote: 015026.
Zinc Merck.

Cristal violeta Solución Indicadora (S.I.)
P-naftol-benceína (S.I.)
Perclórico ácido en ácido acético glacial 0.1N. Solución Volumétrica (S.V.)
Clorhídrico ácido en metanol Solución al 2 por ciento V/V. Solución Reactivo (S.R.)
Sodio hidróxido de 0.1N (S.V.)
Solución reguladora pH 4 y 7



5.1.4 MATERIAS PRIMAS:

Albendazol materia prima, Grado farmacéutico (G.F.)
Albendazol estándar CAT. No. 01255
Bisulfito de sodio (G.F.)
Carbopol 934P NF (G.F.)
Carboximetilcelulosa alta viscosidad (G.F.)
Fosfato dibásico de potasio (grado analítico) Merck Lote: T7917
Fosfato monopotásico de potasio (grado analítico) Merck Lote: T44CO3
Furosa (G.F.)
Glicerina (G.F.)
Goma Xantana (G.F.) Lote FES: A0892
Lauril Sulfato de Sodio (G.F.)
Nipagin Sódico (G.F.)
Nipazol NF (G.F.)
Propilenglicol (G.F.)
Saborizante Menta Piperita (G.F.)
Sacarosa (G.F.) Lote FES: A0891
Sorbitol NF (G.F.)
Tween 20 (G.F.)
Tween 60 (G.F.)

5.2 Equipo

Balanza analítica digital Marca OHAUS® AS 120
Balanza semianalítica Marca METTLER PC 2000
Balanza granataria Marca OHAUS 3305
Cámara con Luz blanca
Espectrofotómetro UV/VIS LAMBDA 2 Marca PERKIN-ELMER
Estufas de Estabilidad 20°C, 40°C y 60°C Marca CAISA INC 2.4.2 T.R.
Estufa Marca RIOSSA
Fisher-Johns, Fisher Scientific Company FC3381/06
Higrómetro Marca TAYLOR
Lámpara Infrarojo Marca METTLER PC2000
Lámpara Ultravioleta (254nm) Marca COMAG UV-Betracher
Mezclador Marca Caframo, Modelo RZR1.
Microscopio óptico Marca Russbach
Muffa Marca THERMOLYNE
Placa de agitación magnética Marca CORNING PC SR 5.
Potenciómetro Marca COLE-PARMER
Refrigerador Marca Kelvinator
Tamizador Ro-Tap Marca Erweka
Viscosímetro Canon capilar 400 Marca Pyrex
Viscosímetro Marca Brookfield.



5.3 Método

5.3.1. ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA

5.3.1.1 Descripción:

Llevar a cabo un análisis organoléptico de una muestra de albendazol, materia prima, describiendo las características físicas del mismo; como son apariencia y color. Reportar los resultados. ¹⁰

5.3.1.2 Ensayos de Identidad:

5.3.1.2.1 MGA 0351. Espectroscopía por Infrarrojo:

Pesar aproximadamente la cantidad de 10mg de Albendazol Solución de referencia (SRef) y colocarlos en un mortero ágata, adicionar una cantidad equivalente de KBr, triturar y mezclar. En un porta celda adicionar la mezcla anterior, efectuar el barrido IR, emplear como blanco de ajuste KBr. Realizar la misma operación para la muestra de albendazol materia prima.

5.3.1.2.2 MGA 0361. Espectroscopía por Ultravioleta:

Pesar aproximadamente 40mg de albendazol SRef, pasar a un matraz volumétrico de 100mL, disolver y llevar al aforo con solución al 2 por ciento V/V de ácido clorhídrico en metanol. Pasar 1mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50mL, llevar al aforo con solución 0.1N de hidróxido de sodio. Emplear la solución 0.1N de hidróxido de sodio como blanco de ajuste. Proceder de la misma forma para la muestra de albendazol materia prima. ¹⁰



5.3.1.2.3 MGA 0241. Cromatografía en capa fina.

Pesar 50mg de SRef de albendazol, disolver en 5mL de ácido acético glacial, realizar lo mismo para la solución de la muestra. Fase móvil: Mezcla de cloroformo- éter etílico- ácido acético glacial 60:10:10.

Aplicar, en carriles separados en la cromatoplaça, 10µL de cada una de las soluciones de la muestra y de referencia, marcar una línea a 15cm del origen, y dejar que se equilibre la fase móvil durante 10 minutos, después del periodo de equilibrio, desarrollar el cromatograma hasta que la fase móvil alcance la línea marcada. Retirar la cromatoplaça de la cámara y dejar que se evapore el disolvente con ayuda de corriente de aire frío. Observar bajo lámpara de luz ultravioleta (254nm).¹⁰

5.3.1.3 MGA 0671. Pérdida por Secado

En un pesafiltros tarado de forma baja, previamente desecado durante 30 minutos a 105±2°C, colocar la muestra, tapar y pesar; agitar suavemente y colocar en una estufa a la temperatura antes mencionada, retirar el tapón y dejar desecar la muestra durante dos horas. Al final del periodo de secado, pasar el pesafiltros a un desecador y dejar enfriar antes de pesar. Calcular la pérdida por secado con la diferencia de pesos, con la siguiente fórmula:

$$Pi - Pf = Ps$$

Donde:

Pi: es el peso inicial de la muestra en gramos

Pf: es el peso final de la muestra en gramos

Ps: es el peso perdido durante el secado.



Para calcular la pérdida por secado en porcentaje utilizar la fórmula:

$$\%Ps = (Ps/Pi) \times 100$$

Donde:

%Ps: es el porcentaje de pérdida por secado

Ps: es el peso perdido durante el secado en gramos

Pi: es el peso inicial de la muestra en gramos¹⁰

5.3.1.4 MGA 0751. Residuo de la Ignición

En un crisol previamente llevado a peso constante en una mufla, colocar un gramo de albendazol materia prima y llevar a la combustión total con ayuda de un mechero de gas, una vez ocurrido esto, humedecer el residuo con 1mL de ácido sulfúrico concentrado. Calentar suavemente hasta lograr el desprendimiento de vapores blancos, calentar 5 minutos más. Trasladar el crisol a una mufla y calcinar a $800^{\circ}\text{C} \pm 25^{\circ}\text{C}$. Enfriar en un desecador, pesar y calcular el porcentaje de residuo de la ignición por medio de la siguiente fórmula:

$$\%R = (Pr/Pi) 100$$

Donde:

%R: es el porcentaje del residuo de la ignición

Pr: es el peso del residuo

Pi: es el peso de la muestra inicial¹⁰



5.3.1.5 MGA 0561. Metales Pesados

Método II. Preparación de Referencia. Preparar como se indica en el método I.

Preparación de la muestra. Transferir 200mg de albendazol a un crisol, agregar suficiente ácido sulfúrico para humedecer la muestra e incinerar a baja temperatura hasta que se carbonice totalmente. Adicionar a la muestra carbonizada 2 mL de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico y calentar hasta que ya no haya más desprendimiento de humos blancos; enseguida incinerar, en una mufla entre 500 a 600°C hasta que el carbón se haya quemado completamente. Enfriar y digerir en un baño de vapor con 4mL de ácido clorhídrico 6M, evaporar hasta sequedad y humedecer con 1 gota de ácido clorhídrico, adicionar agua caliente (10mL) y digerir 2 minutos. Agregar gota a gota solución de hidróxido de amonio 6M hasta que la solución esté alcalina, diluir con agua a 25mL y ajustar pH entre 3 y 4 con solución 1M de ácido acético. Filtrar si es necesario, enjuagar el crisol y el filtro con 10 mL de agua, combinar el filtrado y el lavado, diluir con agua hasta 40mL y mezclar.

Adicionar 10 mL de sulfuro de hidrógeno a cada uno de los tubos que contienen la solución de referencia y de la muestra, mezclar y dejar reposar durante 5 minutos y hacer la comparación observando los tubos de arriba hacia abajo sobre una superficie blanca. El color de la solución de la muestra no debe ser más oscuro que el color de la solución de referencia.¹⁰



5.3.1.6 MGA 0991. Valoración

Pasar 200mg de albendazol materia prima a un matraz erlenmeyer de 125mL, agregar 75mL de ácido acético glacial previamente neutralizado, agregar Solución Indicadora de p-naftol-benceína y titular con solución 0.1N de ácido perclórico, hasta color amarillo verdoso.¹⁰

5.3.2 PREFORMULACIÓN

5.3.2.1 Solubilidad:

Efectuar la prueba de solubilidad según la tabla No. 6 (notación empleada por la FEUM 7ª Edición), considerando una parte soluto como un gramo de albendazol y una parte de solvente como un mililitro de agua o de alguno de los siguientes disolventes:

- Alcohol metílico
- Alcohol etílico
- Ácido acético
- Acetona
- Éter etílico
- Cloroformo

Tabla No.6 Términos empleados para reportar la prueba de Solubilidad.

Términos	Para 1 parte de soluto
Muy Soluble	Menos de 1 parte de disolvente
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 11 a 30 partes
Poco soluble	De 31 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 101 a 1000 partes
Muy ligeramente soluble	De 1001 a 10000 partes
Casi insoluble	Más de 10000 partes

Fuente: Ref. 10



5.3.2.2 Punto de Fusión

Colocar sobre un cubre objetos una pequeña cantidad de Albendazol materia prima, cubrirla con otro cubre objetos y ajustarlos al equipo Fisher-Johns. Observar y registrar el intervalo de temperatura al cual funde el Albendazol. Realizar la misma operación por triplicado.

5.3.2.3 Distribución de Tamaño de Partícula

En el equipo Ro-Tap, emplear tamices con los siguientes números de hilos por malla: 30, 40, 60, 80, 100 y 200, pesar cada tamiz y el plato por separado registrarlos como peso inicial (Pi). Montar el equipo colocando sobre el plato el tamiz de mayor número, seguido de los demás tamices hasta colocar en la parte superior aquel que tenga el menor número. Adicionar 50g de albendazol materia prima sobre el tamiz con No. 30, tapar y ajustar el equipo. Accionarlo durante 10 minutos, una vez transcurrido este tiempo, pesar por separado cada tamiz, registrar su peso final (Pf), calcular el porcentaje retenido mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{Retenido} = [(Pf - Pi) / m] 100$$

Donde:

Pf: es el peso final de la muestra

Pi: es el peso inicial de la muestra

m : es la masa

Por último, determinar el tamaño de partícula a partir del número de malla que haya retenido mayor cantidad de polvo.^{27, 40}



5.3.2.4 Estabilidad Física del Principio Activo

Adicionar en frascos viales aproximadamente 25mg de Albendazol materia prima. Colocar las muestras previamente identificadas a condiciones de temperatura de 20 y 60°C, luz blanca y Humedad relativa (75%HR). Llevar a cabo muestreos por duplicado cada 15 días por un periodo de tres meses, es decir, 12 semanas. Efectuar el análisis visual de cada muestra así como un análisis por cromatografía en capa fina, empleando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla 60:10:10 de Cloroformo- Ácido acético glacial- Éter etílico como fase móvil, observar las cromatoplasmas bajo lámpara de luz UV (254nm) y determinar el parámetro de Rf (Relación al frente) mediante la siguiente fórmula:

$$Rf = \frac{\text{Distancia recorrida por un compuesto desde el origen}}{\text{Distancia recorrida por el frente de la fase móvil}}$$

Reportar si la muestra es estable, es decir si no presentó algún cambio físico en alguna de las condiciones sometida y si además el valor de Rf de las muestras corresponde con el Rf de la solución de referencia.

Evaluar el parámetro de Higroscopicidad, mediante el siguiente procedimiento: adicionar a un frasco vial aproximadamente 25mg de albendazol materia prima, registrar el peso total. Colocar dicha muestra dentro de una cámara de humedad, previamente preparada y estabilizada a un 75% de humedad relativa (haciendo uso de solución de cloruro de sodio, a una temperatura de 20°C); mantenerla de esta forma durante un periodo de tres meses. Registrar el peso de la muestra cada 15 días y, una vez concluido el periodo de tiempo establecido, reportar si existe o no ganancia de agua por parte del principio activo.^{10, 13}

Nota: Efectuar el peso de la muestra empleando guantes y procurar realizar dicha operación siempre en la misma balanza.



5.3.2.5 Estabilidad Química del Principio Activo

Colocar una muestra de 50mg de albendazol en un tubo de ensaye con tapón de rosca, adicionar los siguientes reactivos y dar el tratamiento según se indica en la tabla No. 7 para cada tipo de reacción.

Tabla No. 7 Estabilidad química del albendazol.

Reacción	Reactivo	Tratamiento
Hidrólisis ácida	Clorhídrico ácido al 10%v/v Adicionar 10mL	Calentar 75°C± 5°C, en un baño de agua, por un periodo de 4 horas.
Hidrólisis básica	Sodio hidróxido de al 10% m/v. Adicionar 10mL	
Oxidación	Hidrógeno peróxido de al 10% v/v. Adicionar 10mL	
Reducción	Clorhídrico ácido al 10% Adicionar 10mL, más dos granallas de Zinc.	

Fuente: Ref. 41.

Una vez concluida la reacción, aproximadamente por un periodo de cuatro a cinco horas para cada muestra, registrar cualquier tipo de cambio físico así como contrastar los R.f. obtenidos contra el de referencia para verificar si existe o no degradación.⁴¹

5.3.2.6 Compatibilidad Fármaco-Excipiente

Evaluar la compatibilidad del fármaco antihelmíntico albendazol con los siguientes excipientes: Agentes suspensores (Carbopol 934, Carboximetilcelulosa alta viscosidad, Furosa y Goma xantana), agentes humectantes (Glicerina, Lauril sulfato de sodio, Propilenglicol, Tween 20 y Tween 60), agentes edulcorantes (Sacarosa y Sorbitol N.F.), Conservador (Nipagin sódico, Nipazol N.F.), antioxidante (Bisulfito de sodio),



saborizante (Menta pipenta) y reguladores del pH (Fosfato monobásico y dibásico de potasio).

Pesar las cantidades en las que se lleve a cabo la proporción de muestreo fármaco-excipientes en una relación 1:1. Colocar las muestras previamente identificadas a condiciones de temperatura de 60°C y a la condición de luz blanca. Llevar a cabo muestreos por duplicado cada 15 días por un periodo de tres meses, es decir, 90 días. Efectuar el análisis visual de cada muestra así como un análisis por cromatografía en capa fina, empleando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla 60:10:10 de Cloroforno- Ácido acético glacial- Éter etílico como fase móvil, observar las cromatoplasmas bajo lámpara de luz UV (254nm) y determinar el parámetro de R_f (Relación al frente) mediante la siguiente fórmula:

$$R.f.= \frac{\text{Distancia recorrida por un compuesto desde el origen}}{\text{Distancia recorrida por el frente de la fase móvil}}$$

Descartar del estudio a aquellos excipientes que hayan mostrado algún tipo de degradación, es decir aquellos en los que el R_f de la muestra no haya correspondido con el R_f de la solución de Referencia o en aquellas muestras en donde se haya observado algún cambio físico en comparación con la mezcla original.

5.3.3 FORMULACIÓN

Con base a los excipientes que resultaron ser compatibles con el albendazol, se llevaron a cabo varias pruebas preliminares a la formulación, con el fin de determinar el tipo y la concentración de excipientes necesarios y adecuados para obtener una fórmula tentativa



para la suspensión oral de albendazol. Dichas pruebas, consistieron en evaluar por separado cada uno de los excipientes de acuerdo a su función en la formulación; manteniendo una dosis terapéutica de albendazol al 4%, y llevadas a cabo de la siguiente manera:

Agente humectante. Se probaron el propilenglicol y la glicerina como agentes humectantes a las concentraciones de 1, 3, 4 y 5% respectivamente; el punto de humectación se determinó cuando se observara una mejor incorporación del polvo con el humectante formándose una pasta; misma que al adicionar agua se disolviera y que no presentara flotación de polvos.

Agente suspensor. Se evaluaron el Carbopol 934, Carboximetilcelulosa alta viscosidad (CMC), Goma xantana, y una combinación CMC-Goma xantana en proporción 1:1; a las concentraciones de 0.15, 0.25 y 0.35%, la elección del suspensor fue con base a aquel que presentara un volumen de sedimentación cercano a la unidad.

Agente edulcorante, se probaron la Sacarosa y el Sorbitol N.F. a las concentraciones de 10 y 15%.

Una vez determinados el agente humectante, suspensor y edulcorante, se incorporaron los conservadores Nipagin sódico y Nipazol N.F. en las concentraciones de 0.18 y 0.02% respectivamente. Una solución amortiguadora de fosfatos pH 5.5-7.0. Así como 0.1% del agente saborizante menta pipenta, como parte complementaria de la formulación.



5.3.3.1 Evaluación del Tipo y Concentración del Agente Humectante y Suspensor.

Para poder evaluar el efecto del agente humectante y suspensor dentro de la suspensión, una vez obtenida la formulación tentativa, se planteó un diseño experimental siguiendo un modelo completamente al azar con tres criterios de aplicación, en el que fueron consideradas, como su nombre lo indica, tres fuentes de variación: Tipo de agente (Para el agente humectante: Propilenglicol y Glicerina; para el agente suspensor: Goma xantana y una proporción 1:1 de Goma xantana-CMC); Concentración (Para el agente humectante: 2.0, 2.5 y 3.0%; para el agente suspensor: 0.25, 0.35 y 0.50%); y la Interacción dada por el tipo de agente y la concentración en cada caso (ver tablas No. 8 y 9 para el agente humectante y suspensor respectivamente).⁴²

A partir del modelo experimental, se generaron una serie de hipótesis nulas (H_0) y de hipótesis alternas (H_a); que fueron evaluadas mediante un análisis de varianza, tomando como variable de respuesta (V.R.) el volumen de sedimentación (ver tablas No. 20 y 22 para cada caso).



Tabla No.8 Representación matricial para evaluar el efecto del Agente Humectante en la Formulación.

		Agente Humectante	
		Propilenglicol	Glicerina
Concentración (%)	2.0		
	2.5		
	3.0		

V.R.: Volumen de sedimentación.

Fuente: Ref. 42.

Modelo Completamente al Azar con tres criterios de aplicación:

$$Y_{ij} = \mu + \gamma_i + \beta_k + \gamma\beta_{ik} + \epsilon_{ijk}$$

Donde:

γ_i : Efecto de Agente Humectante

β_k : Efecto de la Concentración

$\gamma\beta_{ik}$: Interacción entre Agente Humectante y Concentración

ϵ_{ijk} : Error

Número de repeticiones para cada factor:

$$i = 2$$

$$k = 3$$

$$j = 3$$

Total de tratamientos $n=18$.

A partir de este modelo se generaron las siguientes pares de hipótesis:

H₀: Cualquier tipo de Agente Humectante presenta el mismo volumen de sedimentación.

H_a: Al menos un Agente Humectante presenta diferente volumen de sedimentación.



Ho: A cualquier Concentración evaluada se presenta el mismo volumen de sedimentación.

Ha: Al menos a una Concentración se presenta diferente volumen de sedimentación.

Ho: La interacción Agente Humectante-Concentración presenta el mismo volumen de sedimentación.

Ha: Al menos a una interacción Agente Humectante-Concentración se presenta diferente volumen de sedimentación.

Tabla No. 9 Representación matricial para evaluar el efecto del Agente Suspensor en la Formulación.

		Agente Suspensor	
		Goma Xantana	G. Xantana-CMC (1:1)
Concentración (%)	0.25		
	0.35		
	0.50		

V.R.: Volumen de sedimentación.

Fuente: Ref. 42.



Modelo Completamente al Azar con tres criterios de aplicación:

$$Y_{ij} = \mu + \gamma_i + \beta_k + \gamma\beta_{ik} + \varepsilon_{ijk}$$

Donde:

γ_i : Efecto de Agente Suspensor

β_k : Efecto de la Concentración

$\gamma\beta_k$: Interacción entre Agente Suspensor y Concentración

ε_{ijk} : Error

Número de repeticiones para cada factor:

$i = 2$

$k = 3$

$j = 3$

Total de tratamientos $n = 18$.

A partir de este modelo se generaron las siguientes pares de hipótesis:

Ho: Cualquier tipo de Agente Suspensor presenta el mismo volumen de sedimentación.

Ha: Al menos un Agente Suspensor presenta diferente volumen de sedimentación.

Ho: A cualquier Concentración evaluada se presenta el mismo volumen de sedimentación.

Ha: Al menos a una Concentración se presenta diferente volumen de sedimentación.

Ho: La interacción Agente Suspensor-Concentración presenta el mismo volumen de sedimentación.

Ha: Al menos a una interacción Agente Suspensor-Concentración se presenta diferente volumen de sedimentación.



5.3.3.2 Método de Fabricación

A continuación se describe de manera general el método de fabricación utilizado en la elaboración de la suspensión oral de albendazol.

1. En un vaso de acero inoxidable, adicionar el principio activo albendazol previamente tamizado por malla no. 200, proceder a humectarlo tras la adición de Tween 20 y de Propilenglicol, agitar hasta obtener una pasta que indica la humectación completa del albendazol; adicionar agua destilada, para complementar la humectación del activo, seguidos del par de agentes reguladores del pH: Fosfato monobásico de potasio y de Fosfato dibásico de potasio, continuar agitando hasta obtener una dispersión homogénea.
2. En un vaso de precipitados, adicionar Goma Xantana (previamente tamizada por la malla no. 60) con agua destilada. Agitar mecánicamente aplicando ligero calentamiento (sin sobrepasar los 40°C de temperatura) hasta obtener una solución homogénea completamente libre de grumos.
3. Por separado, en un vaso de precipitados, adicionar el par de conservadores Nipagin y Nipazol, así como el edulcorante Sacarosa y un volumen de agua destilada, agitar mecánicamente hasta obtener la disolución completa de estos agentes.
4. A la mezcla del paso (1) adicionar la mezcla del paso (2) y agitar hasta obtener una dispersión libre de grumos, una vez transcurrido esto adicionar la mezcla del paso (3) y agitar 10min, inmediatamente adicionar el agente saborizante y agitar aproximadamente 10 minutos más.



5.3.3.3 Pruebas de Control a las Formulaciones Propuestas

Para llevar a cabo la evaluación de las formulaciones propuestas, realizar las siguientes pruebas de control: Aspecto, redispersabilidad, viscosidad, pH, volumen de sedimentación, límites microbianos y valoración.

5.3.3.3.1 Aspecto

Vaciar un volumen de la muestra previamente agitada, a probetas limpias y secas provistas de tapón y observar bajo una fuente de luz. El contenido debe vaciarse con fluidez y la suspensión debe ser de color blanco, opaca, libre de grumos y partículas extrañas. Después de 24 horas puede presentar ligera sedimentación que al agitarse debe resuspenderse.

5.3.3.3.2 Redispersabilidad

Agitar y vaciar la suspensión en una probeta graduada de 100mL y taponarla. Dejar reposar la suspensión durante 24 horas y posteriormente, aplicar una agitación manual suave (girar la probeta 180 grados y de inmediato regresarla a la posición original) y observar que el sedimento formado haya desaparecido, si esto ocurre, reportar que la suspensión es fácilmente redispersable.



5.3.3.3.3 MGA 0951. Viscosidad

Realizar la prueba de viscosidad de acuerdo al manual de uso del equipo Brookfield para determinar la viscosidad de un líquido. Las condiciones establecidas para la suspensión de prueba fueron 12rpm y aguja S01.

5.3.3.3.4 MGA 0701. pH aparente.

Llevar a cabo la determinación del pH de la suspensión empleando el método descrito por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición. El límite de pH debe ser entre 5.5-7.¹⁰

5.3.3.3.5 Volumen de sedimentación

Agitar y vaciar la suspensión en una probeta graduada de 100mL, taparla y medir el volumen de llenado inicial. Dejar reposar 24 horas y medir la distancia entre el origen y el volumen de sedimento formado (volumen final).

Calcular el volumen de sedimentación por medio de la ecuación para volumen de sedimentación antes descrita, o mediante la siguiente fórmula:

$$V = \frac{\text{Volumen final}}{\text{Volumen inicial}}$$

El volumen de sedimentación debe ser cercano a la unidad.²⁷



5.3.3.3.6 MGA 0571. Límites microbianos

Realizar la prueba utilizando el método de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición. La muestra no debe contener más de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios y no más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras.

Nota: las siglas UFC significan: unidades formadoras de colonias.¹⁰

5.3.3.3.7 MGA 0241. Valoración

Según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición, la valoración se debe efectuar mediante un análisis por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR), pero como en este caso no se cuenta con el equipo necesario para efectuar dicho análisis, proceder como se indica en el apartado del método analítico.

5.3.4 MÉTODO ANALÍTICO

Adicionar en un vaso de precipitados, un mililitro de suspensión (volumen correspondiente a 40mg de Albendazol) seguido de 40 mL de ácido acético glacial, agitar mecánicamente durante 25 minutos, adicionar completamente el contenido del vaso a un matraz aforado de 250mL y llevar al volumen con agua destilada. Tomar un mililitro de esta solución y transferirlo a un matraz aforado de 10mL, llevar al volumen con agua destilada y proceder a efectuar la lectura espectrofotométrica tomando una solución de ácido acético-agua como blanco de ajuste, en las proporciones empleadas para el análisis de la muestra.



Con el fin de demostrar si la respuesta del método analítico, es lineal, específico, exacto, repetible y reproducible, se llevaron a cabo los siguientes parámetros:

5.3.4.1 Linearidad del sistema

Determinar la linealidad del sistema construyendo una curva de calibración (concentración contra absorbancia) utilizando cinco diluciones, a las concentraciones de 12.8, 14.4, 16.0, 17.6 y 19.2 $\mu\text{g/mL}$, preparadas a partir de una misma solución patrón de 16.0 $\mu\text{g/mL}$ de concentración, realizando el análisis por triplicado para cada dilución. La concentración de 16.0 $\mu\text{g/mL}$ es la correspondiente al 100%.

Criterio:

$$\text{CV} \leq 1.5\%, r \geq 0.99, r^2 \geq 0.98.^{43}$$

5.3.4.2 Precisión del Sistema

Determinar la precisión del sistema por el análisis sextuplicado de una misma solución estándar a una concentración de 16.0 $\mu\text{g/mL}$, correspondiente al 100% establecido en la linealidad del sistema.

Criterio:

$$\text{CV} \leq 1.5\%^{43}$$

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



5.3.4.3 Linearidad del Método

Determinar la Linearidad del método a través de cinco cantidades diferentes de la sustancia de interés (12.2, 14.4, 16.0, 17.6 y 19.2 μ g) a las cuales se les adiciona el mismo volumen de placebo (1mL), cada una de manera independiente, haciendo los análisis por triplicado.

A la par realizar una determinación de estándar, correspondiente al 100% de activo, siguiendo la misma metodología.

El estudio deberá llevarse a cabo por un mismo analista en las mismas condiciones de operación.

Criterio:

Cantidad adicionada contra cantidad recuperada: $m \approx 1$, $b \approx 0$, $r^2 \geq 0.98$.

Los por cientos recuperados y los CV a cada nivel y los globales de todo el intervalo de la linealidad deben estar de acuerdo a lo descrito para un método espectrofotométrico:

Promedio de recobro: 97-105%; $CV \leq 3\%$.⁴³

5.3.4.4 Precisión (Reproducibilidad)

Determinar la precisión a partir de una muestra homogénea del producto cercana al 100% de la concentración de 16 μ g/mL, analizada por un solo analista, en tres días diferentes y por sextuplicado.

A la par realizar una determinación de estándar, correspondiente al 100% de activo, siguiendo la misma metodología.

Criterio: $CV \leq 3\%$ ⁴³



5.3.4.5 Especificidad

Evaluar la especificidad mediante un análisis efectuado bajo el método propuesto y trabajando todas y cada una de las muestras a un mismo nivel, en este caso al nivel del 100%. Comparar los espectros correspondientes a: placebo solo, placebo más estándar, placebo más materia prima, materia prima sola y estándar solo.

Criterio:

Confirmar que el método desarrollado es capaz de cuantificar la sustancia de interés sin que exista interferencia de otras sustancias presentes.⁴³

5.3.4.6 Exactitud y Repetibilidad al 100%

Determinar la exactitud y la repetibilidad al 100% de seis placebos cargados de manera independiente con la cantidad de 1mL de placebo a una concentración de la sustancia de interés de 16µg/mL, para obtener la concentración del 100%, utilizando el método propuesto. Haciendo el análisis en las mismas condiciones de operación, por el mismo analista y por triplicado.

A la par realizar una determinación de estándar, correspondiente al 100% de activo, siguiendo la misma metodología.

Criterio:

El 100% recuperado y el CV deben estar de acuerdo al método espectrofotométrico:

Promedio de recobro: 97-105%; CV≤3%.⁴³



5.3.5 CICLAJE

Con el fin de observar la estabilidad física de la formulación propuesta, se llevaron a cabo estudios de ciclaje térmico, dentro del cual las muestras se manejaron en ciclos de 24x24 horas en condiciones de temperatura de refrigeración, ambiente y 60°C. El procedimiento seguido es el siguiente:

Elaborar tres lotes piloto de un litro cada uno de la formulación propuesta, llevar a cabo el análisis de producto terminado a cada suspensión que comprende las pruebas de: Apariencia, redispersabilidad, volumen de sedimentación, pH, viscosidad, límites microbianos y valoración del principio activo.

Una vez confirmado que cada lote cumple con los parámetros establecidos, acondicionar cada lote, de tal manera que resulten dos muestras de cada lote para cada condición de temperatura a evaluar, colocar las muestras previamente identificadas a condiciones de temperatura ambiente, 4°C y de 60°C. Cada 24 horas ir cambiando las muestras de condición de tal manera que pasen por las tres condiciones evaluadas, hacer esto por un periodo de 15 días.

Al término del estudio efectuar los mismos controles de producto terminado que el estudio inicial y verificar que no existan cambios significativos en las propiedades de la suspensión.



VI. RESULTADOS

6.1 Análisis de Materia Prima.

En la siguiente tabla se muestran en forma resumida los resultados del análisis efectuado al albendazol materia prima, de acuerdo con la monografía de la FEUM 7ª edición.

Tabla No. 10 Análisis del albendazol.

Determinación	Especificación	Resultado
Descripción	Polvo color blanco a amarillo pálido.	Cumple
Ensayos de identidad	A. Espectroscopia IR: El espectro de absorción de la muestra corresponde a la de la sustancia de referencia.	Cumple (Ver figura No. 6, anexo)
	B. Espectroscopia UV: El espectro de absorción de la muestra corresponde a la de la sustancia de referencia.	Cumple (Ver figura No. 7, anexo)
	C. Cromatografía en capa fina: La mancha obtenida con la solución de la muestra, corresponde con la obtenida con la solución de referencia (R.f. 0.54).	Cumple (R.f.0.53)
Pérdida por secado	No más de 2 por ciento.	0.0644 por ciento
Residuo de la ignición	No más de 0.2 por ciento.	0.0861 por ciento
Metales pesados	No más de 20ppm	No se realizó*
Valoración	De 98.0 a 101.0 por ciento de albendazol, calculada con respecto a la sustancia de referencia, mediante un método espectrofotométrico.	100.46 por ciento

* Esta prueba no se realizó por falta de reactivos analíticos.

Fuente: Ref. 10.

Cada determinación se realizó por triplicado, con excepción de la prueba de valoración que se realizó por duplicado.



6.2 Preformulación

6.2.1 SOLUBILIDAD

La prueba de solubilidad para el Albendazol, se realizó según los parámetros establecidos por la FEUM 7ª edición y los resultados se muestran en la tabla No. 11.

Tabla No.11 Solubilidad del Albendazol materia prima.

Término	Resultado
Soluble	Acido acético.
Ligeramente soluble	Acetona y cloroformo.
Muy ligeramente soluble	Éter.
Casi insoluble	Metanol y etanol.
Insoluble	Agua.

6.2.2 PUNTO DE FUSIÓN

El punto de fusión reportado para el albendazol se encuentra en el rango de 207 a 209°C, y el determinado experimentalmente es de 208 a 210°C.

6.2.3 DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

En la tabla No.12 se muestran los resultados de la prueba de distribución de tamaño de partícula, así mismo, en la figura No. 8 se observa gráficamente dicho resultado.



Tabla No. 12 Distribución de tamaño de partícula de albendazol materia prima.

Número de Tamiz	Apertura de la malla (μm)	Cantidad de albendazol retenida (g)	Por ciento Retenido(%)
30	590	0.6	1.2
40	420	0.6	1.2
60	250	1.7	3.4
80	180	7.5	15
100	150	16.0	32
200	74	19.3	38.6
Plato	-	0.7	1.4

Como se logra apreciar, en el tamiz con número de malla 200 se obtuvo un mayor por ciento retenido, con respecto a los otros tamices e incluso al plato del ro-tap.

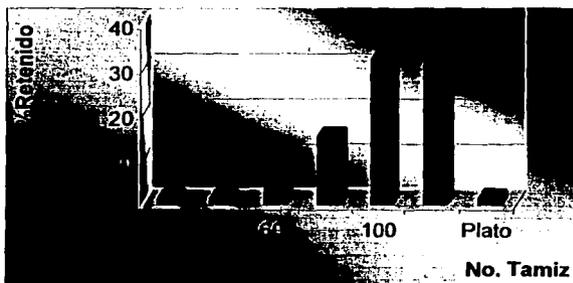


Fig. No. 8 Distribución De Tamaño De Partícula.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.2.4 ESTABILIDAD FÍSICA DEL PRINCIPIO ACTIVO

Los estudios de estabilidad para el albendazol en estado sólido (tabla No. 13) se efectuaron mediante diferentes condiciones de temperatura, luz, y humedad, en un periodo de 90 días.



Tabla No. 13 Estabilidad Física del albendazol en estado sólido.

Condición		Muestreo (Semanas)						R.f.
		1	2	3	4	5	6	
Temperatura	20°C	*	*	*	*	*	*	0.54
	60°C	*	*	*	*	*	*	0.52
Luz	Blanca	*	*	*	*	*	*	0.54
Humedad	75% Humedad relativa	*	*	*	*	*	*	0.53

* = Sin degradación.

Estándar R.f. = 0.54

R.f. = Relación al frente.

También se evaluó la Higroscopicidad del albendazol (a un 75% de Humedad relativa) obteniendo como resultado que no hubo ganancia de agua en el mismo periodo de tiempo.

6.2.5 ESTABILIDAD QUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO

Con el fin de obtener mejor caracterizado el albendazol, se llevó a cabo la prueba de estabilidad química, mediante las reacciones que se muestran en la tabla No. 14.

Tabla No. 14 Estabilidad química del albendazol.

Reacción	Resultado	R.f.
Hidrólisis ácida	Sin degradación	0.53
Hidrólisis básica	Con degradación	0.19
Oxidación	Sin degradación	0.52
Reducción	Sin degradación	0.53

Estándar R.f. = 0.54

En esta prueba se sometió el albendazol a condiciones drásticas de reacción, obteniendo un cambio químico en la muestra tratada para la reacción



de hidrólisis básica, dicho cambio fue indicativo de una posible degradación lo cual se pudo confirmar al comparar los R.F. de las muestras contra el de referencia, ya que se visualizó otra mancha (R.f.=0.19) no perteneciente a la de la muestra original.

6.2.6 COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE

En la tabla No. 15 se presentan los resultados de la prueba de compatibilidad entre el principio activo albendazol y los excipientes seleccionados para la forma farmacéutica de suspensión, dicho análisis se efectuó mediante una relación 1:1 fármaco-excipiente; evaluado por el aspecto físico de la muestra y por cromatografía en capa fina.

Tabla No. 15 Compatibilidad Fármaco-Excipiente

Compatibilidad con Agente	Mezcla Albendazol-Excipiente	Condición	
		60°C	Luz Blanca
Suspensor	Carbopol 934	*	*
	Carboximetilcelulosa alta viscosidad	*	*
	Furosa	✓	✓
	Goma Xantana	*	*
Humectante	Glicerina	*	*
	Lauril sulfato de sodio	✓	✓
	Propilenglicol	*	*
	Tween 20	*	*
Edulcorante	Tween 60	✓	✓
	Sacarosa	*	*
Conservador	Sorbitol N.F.	*	*
	Nipagin sódico	*	*
Saborizante	Nipazol N.F.	*	*
	Menta pipenta	*	*
Antioxidante	Bisulfito de sodio	*	*
Reguladores del pH	Fosfato monobásico de potasio	*	*
	Fosfato dibásico de potasio	*	*

* = Sin degradación.

✓ = Con degradación

Duración del estudio: 90 días.



6.3 Formulación

De acuerdo a las pruebas preliminares a la formulación, efectuadas para establecer tipo y concentración de excipientes para la suspensión oral de Albendazol, se obtuvieron las formulaciones que se presentan en la tabla No. 16.

Tabla No. 16 Formulaciones propuestas para Albendazol Suspensión Oral.

Materia Prima	Fórmulas (%)					
	A	B	C	D	E	F
Albendazol	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
Tween 20	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
Goma Xantana	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
Nipagin	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
Nipazol N. F.	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
Fosfato Dibásico de potasio	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
Fosfato Monobásico de potasio	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24
Sacarosa	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
Menta Pipenta	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Propilenglicol	2.00	2.50	3.00	-	-	-
Glicerina	-	-	-	2.00	2.50	3.00



A cada una de las seis formulaciones se les determinaron los controles de calidad requeridos para una suspensión (tabla No. 17), para de esta manera establecer la fórmula tentativa que cumpliera con los parámetros de calidad establecidos. Obteniendo que la Formulación B es la que mejor cumple con estas características.

Tabla No. 17 Pruebas de Control de calidad efectuadas a cada una de las seis formulaciones propuestas para Albendazol Suspensión Oral.

Prueba	Formulación					
	A	B	C	D	E	F
Apariencia: Suspensión homogénea, libre de grumos y partículas visibles. Debe vaciarse con fluidez, puede presentar ligera sedimentación a las 24 horas de reposo.	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple	No Cumple	No Cumple
Redispersabilidad: La suspensión debe de ser fácilmente redispersable.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Viscosidad (Centistokes/Second)	171.36	217.44	394.56	250.56	518.4	531.36
pH 5.5-7.0	6.62	6.70	6.77	6.79	6.63	6.68
Volumen de Sedimentación Ideal=1	0.9919	0.9947	0.9912	0.9912	0.9792	0.9583

La prueba de volumen de sedimentación se efectuó después de haber transcurrido 96 horas de la elaboración de la suspensión.



6.3.1 EVALUACIÓN DEL TIPO Y CONCENTRACIÓN DEL AGENTE HUMECTANTE Y SUSPENSOR

Los resultados de la evaluación del Agente Humectante se muestran en la tabla No. 18 y figura No. 9 del anexo; los correspondientes al efecto del agente Suspensor se presentan en la tabla No. 20 y en la figura No. 10 del anexo, con sus respectivas tablas No. 19 y 21 de análisis de varianza (ANDEVA) para cada matriz evaluada.

Tabla No. 18 Representación matricial para evaluar el efecto del Agente Humectante en la Formulación.

		Agente Humectante	
		Propilenglicol	Glicerina
Concentración (%)	2.0	0.9862	0.9840
		0.9919	0.9760
		0.9796	0.9760
	2.5	0.9840	0.9680
		0.9756	0.9583
		0.9840	0.9583
	3.0	0.9600	0.9592
		0.9600	0.9545
		0.9600	0.9583

Variable de Respuesta: Volumen de Sedimentación.

Criterio de aceptación=1

Tabla No. 19 Análisis de Varianza para evaluar el efecto del Agente Humectante

FUENTE	g.l.	S.C.	M.C.	F _{Calculada}	F _{Tablas}	α
γ_i	1	0.00044	0.00044	21.79476	4.74722	0.05
β_k	2	0.00168	0.00084	41.79559	3.88529	
$\gamma\beta_{jk}$	2	0.00023	0.00012	5.789610	3.88529	
ϵ_{lkl}	12	0.00024	0.00002			

Nota: (S.C.= Suma de cuadrados; g.l.= grados de libertad; M.C.= Cuadrados Medios.)

Obteniendo que se rechazan las tres hipótesis nulas planteadas para cada fuente de variación, debido a que la $F_{Calculada}$ es mayor que la F_{Tablas} .



Tabla No. 20 Representación matricial para evaluar el efecto del Agente Suspensor en la Formulación.

		Agente Suspensor	
		Goma Xantana	G. Xantana-CMC (1:1)
Concentración (%)	0.25	0.9520	0.9787
		0.9520	0.9783
		0.9600	0.9615
	0.35	0.9677	0.9792
		0.9920	0.9800
		0.9920	0.9808
	0.50	0.9840	0.9783
		0.9840	0.9796
		0.9840	0.9800

Variable de Respuesta: Volumen de Sedimentación.

Tabla No. 21 Análisis de Varianza para evaluar el efecto del Agente Suspensor

FUENTE	g.l.	S.C.	M.C.	F _{Calculada}	F _{Tablas}	α
γ_i	1	0.00005	0.00005	0.86896	4.74722	0.05
β_k	2	0.00130	0.00065	12.37612	3.88529	
$\gamma\beta_{ik}$	2	0.00051	0.00025	4.79700	3.88529	
ϵ_{ijk}	12	0.00063	0.00005			

Fuente: Ref. 42.

Obteniendo que se rechazan las hipótesis nulas correspondientes al efecto de la Concentración y a la Interacción Agente Suspensor-Concentración.

6.4 Método Analítico

Se implementó un método alternativo al de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR), descrito por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª Ed., para la cuantificación del albendazol en la suspensión, mismo que fue descrito en la sección de metodología y consiste en un análisis por Espectrofotometría UV.



6.4.1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

Una vez implementado el método analítico, por medio de Espectrofotometría Ultravioleta, se procedió a validar dicho método de cuantificación a través de la determinación de los siguientes parámetros: Linealidad del Sistema (Tabla No. 22, Figura No. 11), Precisión del Sistema (Tabla No. 23), Linealidad del Método (Tabla No. 24, Figura No. 12), Precisión en términos de Reproducibilidad del Método (Tabla No. 25) mediante un mismo analista pero diferente día, Especificidad (Figura No. 13 del anexo), así como Exactitud y Repetibilidad al 100% (Tabla No. 26).

Tabla No. 22 Linealidad del Sistema.

Nivel (%)	Absorbancia*	Concentración*
80	0.349	12.8
90	0.391	14.4
100	0.433	16.0
110	0.481	17.6
120	0.525	19.2

* = Representa el promedio de tres determinaciones.

Resultado	Criterio*
$r = 0.9983$	$r > 0.99$
$r^2 = 0.9967$	$r^2 > 0.98$
C.V. = 0.7840	C.V. \leq 1.5

Conclusión: Cumple

*Parámetros reportados para Métodos Espectrofotométricos.

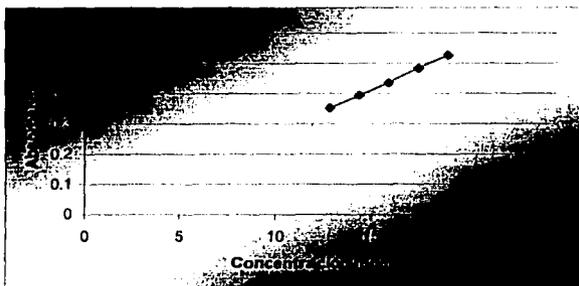


Figura No. 11 Gráfica de Linearidad del Sistema.

Tabla No. 23 Precisión del Sistema.

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia
12.8	0.347
	0.351
	0.349
14.4	0.388
	0.393
	0.392
16.0	0.432
	0.431
	0.436
17.6	0.475
	0.483
	0.485
19.2	0.531
	0.520
	0.524

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultado
C.V. = 0.7840

Criterio
C.V. \leq 1.5

Conclusión: Cumple



Tabla No. 24 Linealidad del Método

Nivel (%)	Cantidad Adicionada (μg)	Cantidad Recuperada (μg)	% Recuperado
80	12.86	11.83	91.99
	12.82	11.82	92.20
	12.82	11.79	91.96
90	14.60	13.79	94.45
	14.52	13.79	94.97
	14.56	13.71	94.16
100	16.04	15.44	96.25
	16.12	15.52	96.27
	16.04	15.69	97.82
110	17.72	17.29	97.57
	17.64	17.56	99.55
	17.68	17.38	98.30
120	19.20	19.02	99.06
	19.24	19.19	99.74
	19.24	19.19	99.74

Resultado	Criterio
$m = 1.0471$	$m = 1$
$b = -1.1344$	$b = 0$
$r = 0.9942$	$r > 0.99$
$r^2 = 0.9885$	$r^2 > 0.98$
$C.V. = 1.9734$	$C.V. \leq 1.5$

Conclusión: Cumple

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

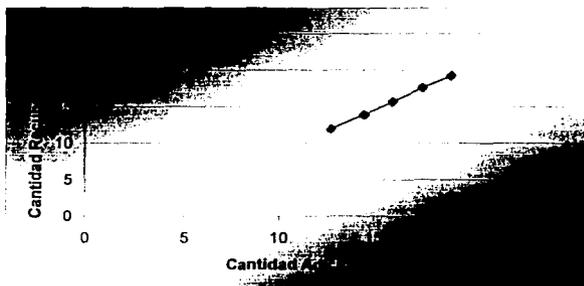


Figura No. 12 Gráfica de Linealidad del Método.



A continuación se muestra la matriz empleada para determinar la Precisión (Reproducibilidad) del Método:

Tabla No. 25 Precisión (Reproducibilidad) del Método.

	Día		
	1	2	3
Analista	96.2667	97.4576	98.2430
	96.2998	97.6989	98.0141
	97.8070	96.2515	97.9831
	95.5518	96.2515	98.2430
	93.2104	96.7285	97.1859
	94.4697	96.7285	98.0141
C.V.	1.6733	0.6256	0.3993
C.V. ≤ 3%	Cumple	Cumple	Cumple

C.V.= Coeficiente de Variación.
Variable de Respuesta: %Recuperado.

En cuanto a la Especificidad del método, como se puede observar en la Figura No. 10 del anexo, se obtuvo que el método desarrollado es capaz de cuantificar la sustancia de interés sin que exista interferencia de otras sustancias presentes.



Tabla No. 26 Exactitud y Repetibilidad del Método al 100%.

Cantidad Adicionada (μg)	Cantidad Recuperada (μg)	% Recuperado	C.V.	Criterio: C.V. \leq 3%
16.04	15.44	96.2667	1.6733	Cumple
16.12	15.52	96.2998		
16.04	15.69	97.8070		
16.16	15.44	95.5518		
16.08	14.99	93.2104		
16.04	15.15	94.4697		
16.04	15.63	97.4576	0.6256	Cumple
16.16	15.79	97.6989		
16.16	15.55	96.2515		
16.16	15.55	96.2515		
16.04	15.52	96.7285		
16.04	15.52	96.7285		
16.04	15.76	98.2430	0.3993	Cumple
16.12	15.80	98.0141		
16.04	15.72	97.9831		
16.04	15.76	98.2430		
16.00	15.55	97.1859		
16.12	15.80	98.0141		

Cada Coeficiente de Variación obtenido, representa un análisis evaluado al nivel de 100%, realizado por sextuplicado.

6.5 Ciclaje

A partir de la fórmula propuesta (fórmula A), se sometieron tres lotes piloto de un litro cada uno a diferentes condiciones de almacenamiento y de cambio brusco de temperatura. Los resultados del análisis inicial para cada lote se muestran en la tabla No. 27 y los correspondientes al análisis después del ciclaje se muestran en la tabla No. 28.



Tabla No. 27 Análisis Inicial de los tres lotes de Albendazol Suspensión sometidos al estudio del Ciclaje.

Parámetro	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Apariencia: Suspensión homogénea, libre de grumos y partículas visibles. Debe vaciarse con fluidez, puede presentar ligera sedimentación a las 24 horas de reposo.	Cumple	Cumple	Cumple
Redispersabilidad: Suspensión fácilmente redispersable.	Cumple	Cumple	Cumple
Volumen de Sedimentación Ideal=1	0.9949	0.9947	0.9949
pH 5.5 – 7.0	6.86	6.86	6.85
Viscosidad (Centistokes/Segundo)	203.7	275.7	254.7
Límites Microbianos Mesófilos aeróbios (No más de 100 UFC/mL)	Mesófilos aeróbios 0UFC/mL	Mesófilos aeróbios 0UFC/mL	Mesófilos aeróbios 0UFC/mL
Hongos y Levaduras (No más de 10 UFC/mL)	Hongos y Levaduras 0UFC/mL	Hongos y Levaduras 0UFC/mL	Hongos y Levaduras 1UFC/mL
Valoración 94-106%	94.7354	96.5185	95.7406



Tabla No. 28 Análisis posterior del Estudio de Ciclaje al que fueron sometidos tres lotes de Albendazol Suspensión Oral.

Parámetro	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Apariencia: Suspensión homogénea, libre de grumos y partículas visibles. Debe vaciarse con fluidez, puede presentar ligera sedimentación a las 24 horas de reposo.	Cumple	Cumple	Cumple
Redispersabilidad: Suspensión fácilmente redispersable.	Cumple	Cumple	Cumple
Volumen de Sedimentación Ideal=1	0.9949	0.9947	0.9949
pH 5.5 – 7.0	6.72 C.V.= 0.2564	6.74 C.V.= 0.3917	6.71 C.V.= 0.3855
Viscosidad (Centistokes/Segundo)	430.5 C.V.= 2.9136	483.0 C.V.= 2.0095	458.0 C.V.=3.4918
Límites Microbianos Mesófilos aeróbios (No más de 100 UFC/mL) Hongos y Levaduras (No más de 10 UFC/mL)	Mesófilos aeróbios 0UFC/mL Hongos y Levaduras 1UFC/mL	Mesófilos aeróbios 0UFC/mL Hongos y Levaduras 0UFC/mL	Mesófilos aeróbios 0UFC/mL Hongos y Levaduras 1UFC/mL
Valoración* 94-106%	94.5249% C.V.= 0.8019	96.5323% C.V.= 0.8667	95.8453% C.V.= 1.0550

* Este análisis se realizó por triplicado.



VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Como una medida de control de calidad, se efectuó el análisis de materia prima conforme a su monografía (Tabla No. 10) asegurando de esta forma la identidad del principio activo a través de su análisis por espectrofotometría Ultravioleta, Infrarroja y punto de fusión ya que estos fueron iguales a las de la Sustancia de Referencia. Así mismo, se obtuvo que la valoración de la sustancia activa se encuentra dentro del intervalo establecido y conjuntamente con las demás pruebas realizadas, fue aprobado el albendazol para emplearlo en el estudio de preformulación y formulación, debido a que los resultados se encontraron dentro de los criterios de calidad establecidos.

Con respecto a los estudios de preformulación, se caracterizó al principio activo evaluando su solubilidad en diferentes disolventes (Tabla No. 11), obteniendo que el albendazol, debido a su carácter básico, es soluble en ácido acético ($pK_a=4.75$) lo cual significa que en este disolvente predomina la forma no ionizada del activo por lo que es capaz de lograr que una mayor cantidad de albendazol forme parte de una solución, en contraste a lo que ocurre con el agua, en la que es insoluble. Así mismo mediante un estudio de distribución de tamaño de partícula (Tabla No. 12) se logró determinar que el tamaño de partícula para el albendazol en este lote fue de $74\mu m$, dado que en el tamiz con dicha apertura de malla se obtuvo un mayor porcentaje de materia prima retenida, lo cual se logra apreciar en la Figura No. 8, este tamaño de partícula se encuentra dentro del rango de $10-100\mu m$ establecido por la bibliografía para una suspensión oral.⁴⁰



En cuanto a los estudios de estabilidad para el albendazol como sólido, evaluados físicamente y mediante un seguimiento cromatográfico, no hubo degradación del activo a ninguna de las condiciones evaluadas, por lo que se concluye que la materia prima es estable físicamente (ver Tabla No. 13). Con respecto a la determinación de higroscopicidad (75% Humedad relativa), no se presentó un aumento de peso en la muestra, por lo que se deduce que no hubo ganancia de agua por el mismo, es decir no es un fármaco higroscópico, lo cual significa que es una materia prima estable debido a que difícilmente absorbe humedad ambiental y por lo tanto es menos susceptible a una contaminación microbiana.

Por su parte, en los estudios de estabilidad química del activo (Tabla No. 14), se sometió el albendazol a cuatro reacciones drásticas: Hidrólisis ácida, Reducción, Oxidación e Hidrólisis básica; de las cuales solo en la última se observó una segunda mancha en la placa cromatográfica, por lo que se concluyó que el activo presentó degradación a esta condición, lo cual pudo deberse a que las condiciones altamente drásticas de la reacción ocasionaran que la base atacara al carbono perteneciente al grupo del carbamato en la estructura del albendazol produciendo un desplazamiento del metilo, lo cual produjo un átomo cargado positivamente (carbocación) susceptible de ser hidrolizado por una reacción de sustitución nucleofílica.⁴⁴

Del estudio de compatibilidad Fármaco-Excipiente (Tabla No. 15), se obtuvo que, de todos aquellos excipientes evaluados solo tres no fueron compatibles con el principio activo, los cuales fueron: La Furosa, el Lauril sulfato de sodio y el Tween 60; por lo tanto se descartó su empleo como excipientes para el estudio de formulación.



De los excipientes que no interaccionaron se propusieron formulaciones donde se adicionó a todas estas una concentración de 0.35% de Tween 20, debido a que con este se lograba una completa humectación del activo en el sistema. Por otro lado, en la metodología, se propusieron tres posibles agentes suspensores de los cuales se eligió la Goma Xantana a una concentración de 0.35% debido a que, dentro de las pruebas iniciales realizadas, éste suspensor presentó un volumen de sedimentación cercano a la unidad, lo que indica que el sistema está floculado, condición ideal para una suspensión. El agente edulcorante elegido para las formulaciones tentativas fue la Sacarosa al 15%, debido a que el sorbitol, probado a esta concentración, no ejercía su efecto edulcorante; cabe aclarar que al aumentar la concentración cercana al 40% se determinaba el efecto edulcorante del sorbitol, pero imprimía a la suspensión final un aumento en la viscosidad que no estaba dentro del límite de especificación deseada (datos no presentados en este trabajo). Así como también se adicionó a las formulaciones, el agente saborizante menta pipenta al 0.1% como lo recomienda la bibliografía.³⁵

Los estudios de formulación se iniciaron estableciendo seis formulas tentativas (Tabla No. 16) para el albendazol suspensión oral, así como sus respectivas pruebas de control de calidad (Tabla No. 17), de las cuales se obtuvo que las formulas "D", "E", y "F" no cumplieron con la prueba de apariencia debido a que la suspensión presentó un aspecto no homogéneo a causa supuesta del agente humectante, el cual tiene como función disminuir el ángulo de contacto, eliminando espacios de aire, entre partículas que no se miscibilizan; posiblemente este agente de mojado no se encontraba en la concentración adecuada por lo que no produjo una buena dispersión de fármaco, ya que cantidades excesivas producen defloculación de las partículas que se encuentran dispersas.



A consecuencia de lo anterior y considerando que una suspensión es un sistema disperso que se logra mediante el empleo adecuado del agente humectante y suspensor, se recurrió a un diseño estadístico para evaluar su efecto sobre la fórmula tentativa "B", ya que ésta fue la que mejor cumplió con los parámetros de calidad establecidos. Dicho diseño consistió en plantear un modelo completamente al azar en el que fueron evaluadas tres fuentes de variación: Tipo de Agente, Concentración y la Interacción dada por el tipo de agente y la concentración (ver Tablas No. 18 y 20 para el agente humectante y suspensor respectivamente).

Mediante un análisis de varianza (Tablas No. 19 y 21), se probaron una serie de hipótesis nulas y alternas para cada fuente de variación evaluada, obteniendo que para el Agente Humectante se rechazaron las tres hipótesis nulas planteadas para cada fuente, debido a que la $F_{Calculada}$ es mayor que la F_{Tablas} , concluyendo que existe interferencia en la respuesta (volumen de sedimentación), por estas fuentes de variación.

Al detectarse estadísticamente diferencias entre el uso de tres diferentes concentraciones de propilenglicol y glicerina, se aplicó una prueba de Diferencia Significativa Honesta (DSH) de Tukey, ⁴⁵ (ver fórmula en el Anexo), obteniendo que el rechazo de la H_0 se debe a que existe diferencia significativa entre el valor absoluto de las diferencias de medias, puesto que son mayores que DSH, ver tablas No. 29, 30 y 31 para cada fuente de variación. Por lo que el criterio de elección de concentración y tipo de humectante fue basado en el hecho de usar la menor concentración de humectante dentro de la formulación para lograr el efecto deseado en esta, además de elegir el humectante con base a la representación gráfica del efecto del tipo y concentración de humectante en la variable de respuesta (figura No. 9 del anexo) donde se presenta una tendencia de disminución del volumen de sedimentación al aumentar la concentración de



los dos agentes humectantes, siendo en menor proporción el del propilenglicol; por lo que fue éste humectante a una concentración de 2.0% el elegido, para ser empleado dentro de la formulación.

Con respecto a la evaluación del Agente Suspensor se rechazaron las (H_0), hipótesis de que si hay efecto de la Concentración y de la Interacción Agente Suspensor-Concentración, lo cual significa que existe interferencia en el volumen de sedimentación por estas dos fuentes de variación. Por lo que se aplicó la prueba de significación de diferencias de Tukey a estas fuentes, ver tablas No. 32 y 33 respectivamente, obteniendo que el rechazo de las H_0 se debe a que existe diferencia significativa entre el valor absoluto de la diferencia de medias $|\mu_1 - \mu_2|$ y $|\mu_1 - \mu_3|$ puesto que son mayores que DSH, por lo que el criterio de elección de concentración de suspensor fue basado en el hecho de usar la menor concentración de suspensor dentro de la formulación para lograr el efecto deseado en esta, además de elegir el suspensor con base a la representación gráfica del efecto del tipo y concentración de suspensor en la variable de respuesta (figura No. 9 del anexo) donde se presenta una tendencia de aumento del volumen de sedimentación al incrementar la concentración de los dos agentes suspensores, siendo en mayor proporción la goma xantana a una concentración de 0.35%, (ver figura No.10 del anexo), incluso el efecto suspensor se mantiene en el rango de concentraciones de 0.35 a 0.5%, esto muy probablemente debido a que en la prueba de Tukey evaluada no resultó ser significativa la diferencia entre las medias $|\mu_2 - \mu_3|$, correspondientes a las concentraciones mencionadas.

Con la finalidad de dar seguimiento al estudio de formulación, en cuanto a la cuantificación del activo, se propuso un método de cuantificación para el albendazol alternativo al dispuesto por la FEUM 7ª Ed. El cual consistió en un análisis espectrofotométrico implementado de acuerdo a lo descrito por la referencia 46. Lográndose cuantificar el porcentaje de principio activo dentro del



rango establecido de 94-106%, lo que representa una gran ventaja, ya que si no se cuenta con el equipo necesario para efectuar la valoración por CLAR, como lo indica el método farmacopéico, el método implementado para el análisis representa una buena alternativa. Además de que, mediante la validación del método analítico se demostró que este es lineal en su respuesta, específico, reproducible y exacto como método de control de calidad.⁴⁶

Mediante el estudio de ciclaje térmico realizado se evaluó la estabilidad física de la formulación propuesta (Fórmula "A"), obteniendo que es una suspensión fisicoquímicamente estable debido a que los parámetros evaluados no difieren de los reportados para una suspensión oral de albendazol, inicialmente definidos (ver tablas No. 27 y 28).

A causa de que los parabenos exhiben su actividad microbiana en el rango de pH 4-8, se optó por emplear una combinación de conservadores metilparabeno (0.18%) y propilparabeno (0.02%), ya que es muy empleada para la conservación de varias formulaciones farmacéuticas maximizando el efecto antimicrobiano.³⁵ Lográndose mantener el rango establecido (pH 5.5-7) con un sistema amortiguador de fosfatos.

El efecto del amortiguador, para lograr la efectiva actividad de los agentes conservadores, se reflejó en los resultados obtenidos en la prueba de límites microbianos donde las UFC no excedieron los límites reportados en todas las formulaciones propuestas.

Finalmente la formulación presentó un volumen de sedimentación cercano a la unidad, lo que establece que se tiene una suspensión floculada.



VIII. CONCLUSIONES

Se concluye que el lote de Albendazol con el cual se realizó este estudio, cumple con las especificaciones de la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición, como materia prima.

Después de haber caracterizado fisicoquímicamente al principio activo Albendazol, tanto en su estado solo como con excipientes, se concluye que el fármaco es un candidato para ser formulado como suspensión.

Mediante el estudio de formulación realizado, se obtuvo una formulación final para la suspensión oral de Albendazol, donde resultaron óptimos la goma xantana como suspensor y el propilenglicol como humectante.

El método analítico implementado, es confiable en su respuesta para el seguimiento del estudio de formulación.

Mediante un estudio de ciclaje, se concluyó que la formulación propuesta es química y físicamente estable y que además cumple con las características de una suspensión floculada.



IX. SUGERENCIAS

1. Llevar acabo la prueba de eficacia microbiológica del agente conservador empleado en la suspensión.
2. Someter el producto a un estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos, para medicamentos con fármacos conocidos.
3. Someter el producto a un estudio de estabilidad a largo plazo, para evaluar las características físicas, químicas, fisicoquímicas y microbiológicas del medicamento bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares.



X. REFERENCIAS

1. Velasco MA, Fernández PL, Molina SJ, Trelles FA. Velázquez farmacología. 16ª ed. España: McGraw-Hill, 1993: 1046-1058.
2. Villalobos J. Introducción a la gastroenterología. 3ª ed. México: Editorial Francisco Méndez Cervantes, 1999: 57-63.
3. Smith CM, Rynard AM. Farmacología. España: Editorial médica panamericana, 1993: 865-867, 884.
4. Rodríguez CR. Vademecum académico de medicamentos. 2ª ed. México: Nueva editorial interamericana, 1995: 42, 43.
5. Cook GC. Use of benzimidazole chemotherapy in human helminthiases: Indication and efficacy. Parasitol Today. 1990; 6:133-136.
6. Goodman GA, Rall TW, Nies AS, Taylor P. La bases farmacológicas de la terapéutica. 8ª ed. México: Editorial médica panamericana, 1991: 935-950.
7. Chester BP, Jung CR, Cupp WE. Parasitología clínica. 2ª ed. México: Salvat editores, 1990: 239, 240.
8. Meyers FH, Jawets E, Goldfien A. Farmacología clínica. 5ª ed. México: Editorial el manual moderno, 1982: 635-663.
9. Castillos JA, Palomo-Canales J, García JJ, Lastres JL, Bolas F, Torrado JJ. Preparation and characterization of albendazole β -cyclodextrin complexes. Drug Development and Industrial Pharmacy 1999; 25(12): 1241-1248.
10. Secretaría de Salud, Farmacopea de los estados Unidos Mexicanos. 7ª ed. México: Comisión permanente de los Estados Unidos Mexicanos, 1994: 369, 872, 873; 107-109, 141-146, 187-195, 209-212, 220-221, 288 y 289.



11. Moffat AC. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals body fluids, and post-mortem material. London: The pharmaceuticals press, 1986: 323.
12. Katzung BG, Trevor AJ. Farmacología. México: Editorial el manual moderno, 1991: 400-402.
13. Roman F. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. México: Asociación Farmacéutica Mexicana, 1990: 43, 44, 64, 241-253, 271-274.
14. Fiese, FE and Hagen AT. Preformulation in the theory and practice of industrial pharmacy. 2ª ed. U.S.A.: by Lieberman H.A. and Lachman L. 1986: 18-26.
15. Cartensen J T. Preformulation in modern pharmaceuticals by Banker and Rhodes. U.S.A.: Ed. Marcel Dekker 1990: 56-74.
16. "Desarrollo de nuevos productos", Instituto mexicano de capacitación de la industria farmacéutica y química farmacéutica. México. 1997: 35-47.
17. Villafuerte RL. Diseño de medicamentos. México: COSNET- ENCB-IPN, 1984: 84-150.
18. Poole JW. Preformulation. USA: Mc Neil Consumer Products FMC corporation, 1982: 43-55.
19. Secretaría de salud, Norma oficial mexicana NOM 073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos: 59-66.
20. Grim W. Stability testing of drug products. Germany: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1987: 40-49, 209-225.
21. Eara Wills editor, Bentley's textbook of pharmaceuticals. Londres: Bailliere Tindall, 1977: 80-92, 151-195.
22. Rubinstein MH. Pharmaceutical technology drug stability. Inglaterra: John Wiley & Sons, 1993: 113-131.
23. Liberman HA, Rieger M, Banker G. Pharmaceutical dosage forms disperse systems, U.S.A.: Marcel Dekker Inc., 1988: Vol. I: 13-47, 151-195.
24. Lanchman L, Liberman H, Kaning J, The theory and practice of industrial pharmacy. 3ª ed. USA: Lea & Fegiger, 1976: 162-183, 171-194, 479-500.



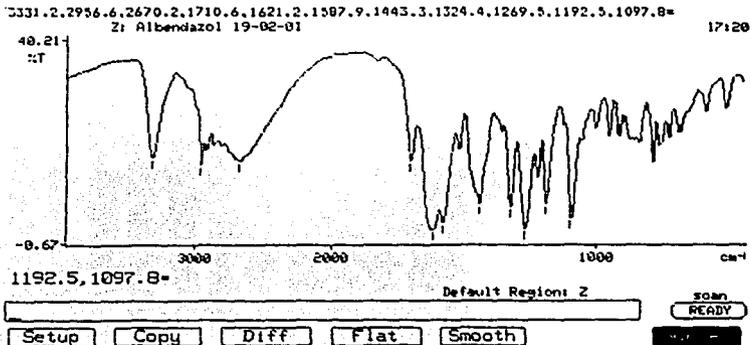
25. Liberman HA, Rieger M, Banker G, Pharmaceutical dosages forms disperse systems, U.S.A.: Marcel Dekker Inc., 1989: Vol. II: 90, 91, 231-261.
26. Morris JM. Development pharmaceuticals and process validation. Drug development and industrial pharmacy 1990; 16(11): 1749-1759.
27. Remington, Farmacia. 17ª ed. México: Medica Panamericana, 1990: 306-316, 439-445.
28. The United States Pharmacopeia XXIII and National Formulary XVIII. Convention Inc. Marck publishing Co. 1995: 36, 1941.
29. Montejo V. Tecnología farmacéutica, texto para el ingeniero farmacéutico. España: Editorial Acribia, 1981: 125-129.
30. Bernard J, Idson PhD. Suspensiones. Manual de FMC, 1982: 24-48.
31. Illig KJ, Mueller RL, Ostrander KD. Use of microfluidizer processing for preparation of pharmaceutical suspensions. Pharmaceutical technology. 1996; 10: 78-88.
32. Tempio JS, Zatz JL. Flocculation effect of xanthan gum in pharmaceutical suspensions. Journal of pharmaceutical sciences. 1980; 69: 1209-1214.
33. BFGoodrich. Carbopol. The proven polymers in pharmaceuticals. Formulating oral suspensions. U.S.A.: BF Goodrich speciality chemicals, 1994: 1-4.
34. Martindale. The extra pharmacopeia. 28ª ed. London: The pharmaceutical press, 1983: 1281, 1282.
35. American pharmaceutical association. Handbook of pharmaceutical excipients. U.S.A.: The pharmaceutical society of great britain, 1986: 24, 25; 116, 117; 184, 185; 244, 245.
36. Martin A, Physical pharmacy. 4ª ed. U.S.A.: Lea & Fegiger, 1993: 370-388, 393-399, 487-477.
37. Loebel S, Spratto G. Manual de farmacología. México: Limusa, 1991: 141, 142; 747-752.
38. Berardi R. Handbook of nonprescription drugs. 11ª ed. U.S.A.: American pharmaceutical association, 1996: 204-212.



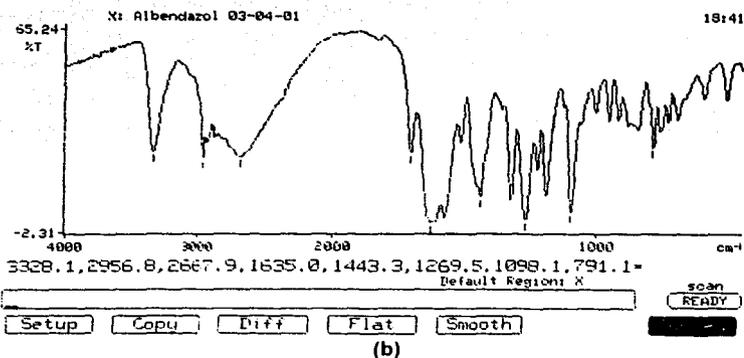
39. Pérez VA. Suspensiones. México: Asociación farmacéutica politécnica, 1984: VIII31- VIII34.
40. Helman J. Farmacotecnia; teórica y práctica. México: Compañía editorial continental, 1981: vol. 2: 482-510, vol.4: 1837-1854.
41. Connors A, Amidon L. Chemical stability of pharmaceuticals. U.S.A.: John Wiley & Sons, 1980: 63-70, 80-86.
42. Montgomery Douglas C. Design and analysis of experiments. 3ª ed. Singapore: John Wiley & Sons, Inc. 1991: 201-209.
43. CIPAM, "Métodos analíticos, Validación". Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, Secretaría de Salud. 1991: 1-3, 6-9, 11-31.
44. Wingrove A S, Caret R L. Química Orgánica. México, D.F.: HARLA S.A. de C.V. 1984: 450-454.
45. Marques de Cantú MJ. Probabilidad y estadística para ciencias químico biológicas. México: UNAM, 1988: 378, 381.
46. Mandal S C, Bhattacharyya M, Maity A K, Gupta B K, Ghosal S K. (Dept. Pharm. Technol., Jadavpur Univ., Calcutta 700 032, India). Indian Drugs. Apr 1992; 29(7): 323-324.



XI. ANEXO



(a)



(b)

Figura No. 6 Espectro de Absorción Infrarrojo (IR) de una muestra de Albendazol. (a) Materia prima. (b) Estándar.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

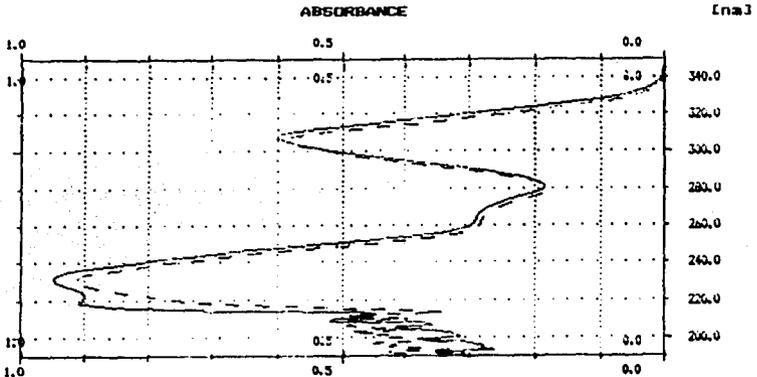
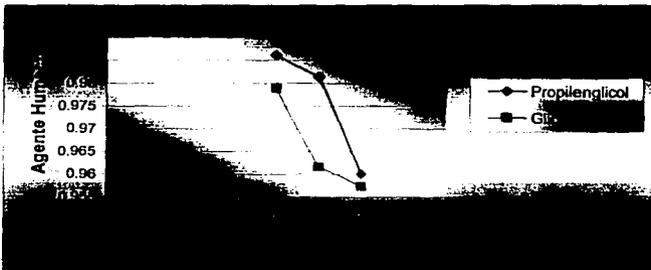
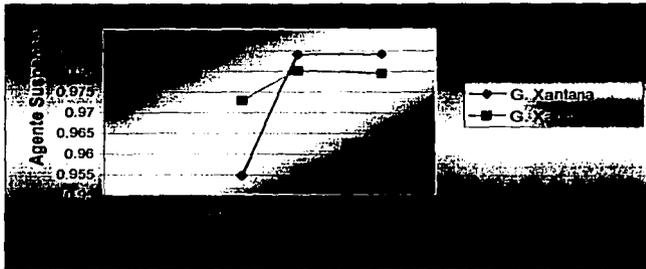


Figura No. 7 Espectro de Absorción Ultravioleta (UV) efectuado a una muestra de albendazol materia prima (línea discontinua) y de estándar (línea continua).



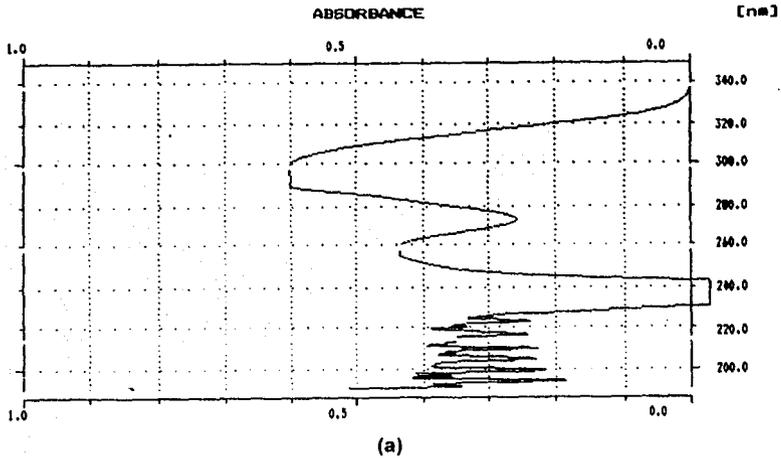
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

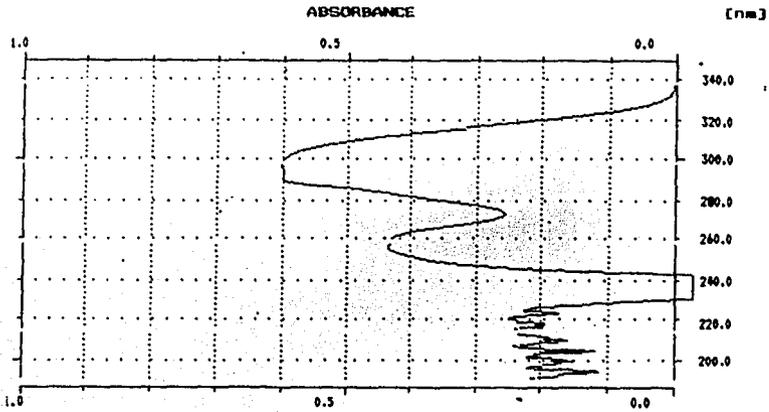
Figura No. 9 Gráfica que representa el efecto del Agente Humectante.
Variable de respuesta: Volumen de sedimentación.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

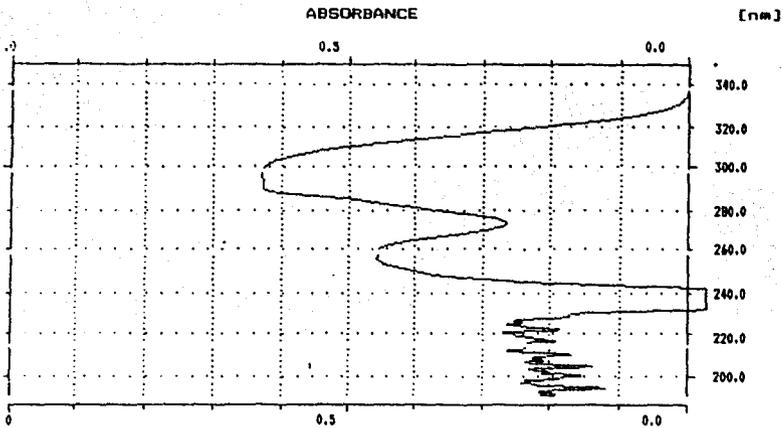
Figura No. 10 Gráfica que representa el efecto del Agente Suspensor.
Variable de respuesta: Volumen de sedimentación.



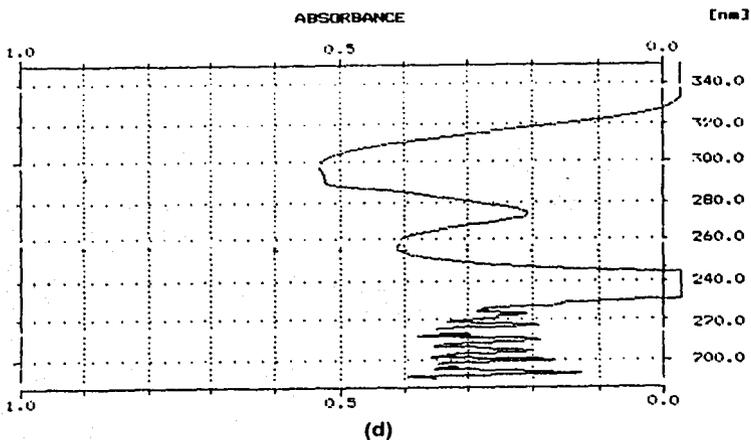


(b)

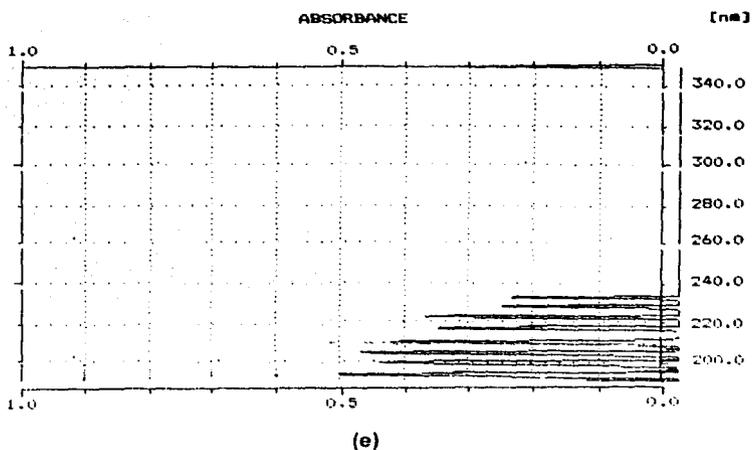
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

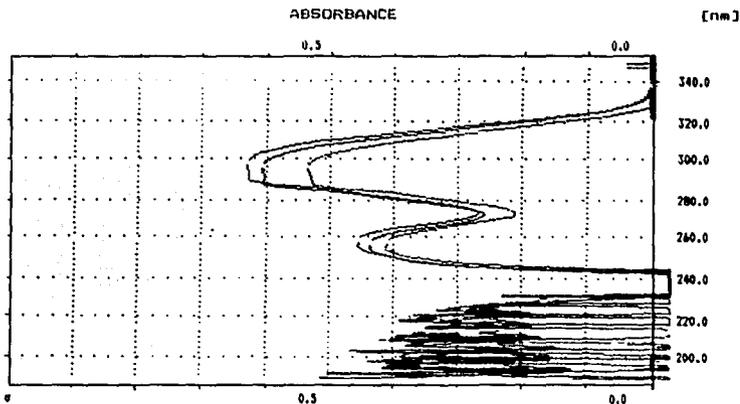


(c)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





(f)

Figura No. 13 Espectros U.V. correspondientes a la prueba de Especificidad: (a) Placebo más Estándar, (b) Materia prima Sola, (c) Estándar Solo, (d) Placebo más Materia Prima, (e) Placebo (f) Todos los espectros en una misma gráfica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Prueba de Diferencia Significativa Honesta (DSH) de Tukey.

Cuando se rechaza la hipótesis nula de no diferencia de más de dos medias, en un análisis de varianza, se aplica una prueba de DSH para conocer cual de los pares de medias causa la diferencia. Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$DSH = q_{\alpha, k, g_{\text{error}}, \sqrt{(S^2_{\text{error}})/n}}$$

Donde:

El valor de q es un valor obtenido de tablas (tabla A-9), para el nivel de significación α , el número de tratamientos k y los grados de libertad del error (g_{error}).⁴⁵

A partir de la tabla No. 18 para evaluar el efecto del agente humectante en la formulación, se determinó la prueba de Tukey para cada fuente de variación empleada, surgiendo de esta manera las tablas No. 29, 30 y 31, que a continuación se presentan:

Tabla No. 29 Diferencia de medias por el Tipo de Agente Humectante.

	$\bar{X}_1=0.9757$	$\bar{X}_2=0.9658$	DSH
\bar{X}_1	—	9.9^{-3}	7.9525^{-3}
\bar{X}_2	—	—	

Conclusión:

Como $|\mu_1 - \mu_2| > DSH$; la diferencia es significativa.



Tabla No. 30 Diferencia de medias por la Concentración de Agente Humectante.

	$\bar{X}_1=0.9823$	$\bar{X}_2=0.9713$	$\bar{X}_3=0.9586$	DSH
\bar{X}_1	—	0.011	0.0237	9.734 ⁻³
\bar{X}_2	—	—	0.0127	
\bar{X}_3	—	—	—	

Conclusión:

Como todas las diferencias son mayores que DSH, las diferencias:

$$|\mu_1 - \mu_2|$$

$$|\mu_1 - \mu_3| \text{ son significativas}$$

$$|\mu_2 - \mu_3|$$



Tabla No. 31 Diferencia de medias por la Interacción Concentración-Tipo de Agente Humectante.

	$\bar{X}_1=0.9757$	$\bar{X}_2=0.9658$	$\bar{X}_3=0.9823$	$\bar{X}_4=0.9713$	$\bar{X}_5=0.9586$	DSH
\bar{X}_1	—	9.9^{-3}	6.6^{-3}	4.4^{-3}	0.0171	0.0116
\bar{X}_2	—	—	0.0165	5.5^{-3}	7.2^{-3}	
\bar{X}_3	—	—	—	0.011	0.0237	
\bar{X}_4	—	—	—	—	0.0127	
\bar{X}_5	—	—	—	—	—	

Conclusión:

Como las siguientes diferencias son mayores que DSH, son significativas:

$$|\mu_1 - \mu_5|$$

$$|\mu_2 - \mu_3|$$

$$|\mu_3 - \mu_5|$$

$$|\mu_4 - \mu_3|$$



A partir de la tabla No. 20 para evaluar el efecto del agente Suspensor en la formulación, se determinó la prueba de Tukey para la Concentración y la Interacción Concentración-Tipo de agente suspensor, surgiendo de esta manera las tablas No. 32 y 33, que a continuación se presentan:

Tabla No. 32 Diferencia de medias por la Concentración de Agente Suspensor.

	$\bar{X}_1=0.9823$	$\bar{X}_2=0.9713$	$\bar{X}_3=0.9586$	DSH
\bar{X}_1	—	0.0182	0.0179	0.0154
\bar{X}_2	—	—	3.0^{-4}	
\bar{X}_3	—	—	—	

Conclusión:

Como todas las diferencias son mayores que DSH, excepto la diferencia $|\mu_2 - \mu_3|$, se concluye que:

$$|\mu_1 - \mu_2|$$

$$|\mu_1 - \mu_3| \text{ son significativas}$$

$$|\mu_2 - \mu_3| \text{ no es significativa}$$



Tabla No. 33 Diferencia de medias por la Interacción Concentración-Tipo de Agente Suspensor.

	$\bar{X}_1=0.9742$	$\bar{X}_2=0.9774$	$\bar{X}_3=0.9637$	$\bar{X}_4=0.9819$	$\bar{X}_5=0.9816$	DSH
\bar{X}_1	—	3.2^{-3}	0.0105	7.7^{-3}	7.4^{-3}	0.0116
\bar{X}_2	—	—	0.0137	4.5^{-3}	4.2^{-3}	
\bar{X}_3	—	—	—	0.0182	0.0179	
\bar{X}_4	—	—	—	—	3.0^{-4}	
\bar{X}_5	—	—	—	—	—	

Conclusión:

Como las siguientes diferencias son mayores que DSH, son significativas:

$$|\mu_2 - \mu_3|$$

$$|\mu_3 - \mu_4|$$

$$|\mu_3 - \mu_5|$$